

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 57

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

PATHOGÉNIE DES NÉPHRITES

L'INTOXICATION EXPÉRIMENTALE PAR LE NITRATE D'URANE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 14 Décembre 1932

PAR

Yves-André-Fernand-Joseph TRAISSAC

INTERNE (MÉDAILLE D'OR) DES HÔPITAUX

ASSISTANT AU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE

CROIX DE GUERRE T. O. E. (MAROC)

Né à **BORDEAUX** (Gironde), le 2 juin 1905.

Examineurs de la Thèse	{	MM. MAURIAC, professeur,	Président.
		SABRAZÈS, professeur	Juges.
		AUBERTIN, agrégé	
		DAMADE, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

3-6, Place Saint-Christoly

1932





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548616_0009

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 57

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

PATHOGENIE DES NÉPHRITES

L'INTOXICATION EXPÉRIMENTALE PAR LE NITRATE D'URANE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 14 Décembre 1932

PAR

Yves-André-Fernand-Joseph TRAISSAC

INTERNE (MÉDAILLE D'OR) DES HÔPITAUX

ASSISTANT AU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE

CROIX DE GUERRE T. O. E. (MAROC)

Né à BORDEAUX (Gironde), le 2 juin 1905.

Examineurs de la Thèse	{	MM. MAURIAC, professeur,	Président.
		SABRAZÈS, professeur	Juges.
		AUBERTIN, agrégé.	
		DAMADE, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

3-6, Place Saint-Christoly

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. Doyen.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, AUCHÉ, SELLIER.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	CASSAET.	Médecine expérimentale	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
id.	BÉGOUIN.	Clinique chirurq. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique...	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	GREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique dentaire	CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale	PAPIN.
id.	DUFOUR.	id.	JEANNENEY.
Physiologie.....	FABRE.	id.	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.	R. SIGALAS.	id.	LOUBAT.
Médecine générale.....	N.	Obstétrique.....	PERY.
id.	AUBERTIN.	id.	RIVIÈRE.
id.	DAMADE.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
Maladies mentales.....	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	PAPIN.	Puériculture	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac..	GOLSE.
Accouchements	PERY.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.....			
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle			
id.			
Clinique dentaire			

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FEMME — A MON PETIT DOMINIQUE

A vous deux, tout d'abord, je dédie ce travail en témoignage de tout le bonheur dont vous avez comblé ma vie d'étudiant.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS ET DE MON PETIT BEAU-FRERE

A MA GRAND'MERE

A MON PERE

Avant de connaître la science médicale, j'ai appris, en te voyant, tout le bien que l'on peut faire quand on console et quand on guérit.

En écoutant l'histoire de ta vie, tout enfant, j'ai su que pour être un homme il fallait être bon et vouloir.

C'est l'exemple de ta vie qui m'a fait médecin.

Je te devais, à toi, le meilleur de mes maîtres, ce témoignage de reconnaissance et d'affection.

A MA MERE

Dont la tendresse et l'énergie ont entouré ma jeunesse.

A MES BEAUX-PARENTS

Qui ont su m'accueillir avec tant d'affection dans leur foyer.

A MES FRERES

LE DOCTEUR ANDRÉ TRAISSAC

Ancien Externe des Hôpitaux.

LE DOCTEUR MARCEL TRAISSAC

Ancien Chef de clinique médicale infantile à la Faculté.

LE DOCTEUR ROBERT TRAISSAC

Chef de clinique gynécologique à la Faculté.

A MES BELLES-SOEURS — A MON BEAU-FRERE

A TOUS LES MIENS

A L'ORDRE DE SAINT-DOMINIQUE

AU R. P. RAPHAËL BERNARD, O. P.

A MON AMI, LE FRÈRE M. ETIENNE DUPUY, O. P.

Ingénieur chimiste.

Licencié ès Sciences.

A MONSIEUR L'ABBÉ MARTIN
ET A MES CAMARADES DE L'ASSOCIATION CATHOLIQUE
DES ETUDIANTS DE BORDEAUX

AU DOCTEUR VIGNALOU

Externe des Hôpitaux de Bordeaux.

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

STAGE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARLES (1924-1925)

MONSIEUR LE DOCTEUR LEFEVRE (1925)

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUYOT (1926)

MONSIEUR LE DOCTEUR LEFEVRE (1926)

INTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURIAC (1927)

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LOUBAT (1927).

MONSIEUR LE PROFESSEUR TEULIERES (1928)

MONSIEUR LE PROFESSEUR VERGER (*in memoriam*)
(1929)

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARLES (1929-1930)

MONSIEUR LE PROFESSEUR CRUCHET (1930)

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUSQUET (1931)

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURIAC (1931-1932)

MONSIEUR LE DOCTEUR LEFEVRE (1932)

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. DUBREUIL

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LACOSTE

MONSIEUR LE DOCTEUR BAUDRIMONT

Chef des Travaux d'Histologie.

A MES JUGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES DUBREUIL

*Professeur d'Anatomie générale et d'Histologie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Directeur de l'Institut Pasteur de Bordeaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MON PRESIDENT DE THESE

LE PROFESSEUR PIERRE MAURIAC

*Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.
Officier de l'Instruction publique.*

AVANT-PROPOS

Au moment de présenter ce travail au jugement de mes Maîtres et de terminer ainsi ma vie d'étudiant, je me remémore avec émotion l'enseignement que j'ai reçu et j'adresse à tous ceux qui m'ont appris et fait aimer la médecine l'expression de mes sentiments reconnaissants et respectueux.

Le premier contact avec la salle de malades reste profondément gravé dans l'esprit du jeune stagiaire. Dans cette atmosphère lourde d'émotions, les premiers enseignements, l'initiation médicale, pénètrent fortement le cœur et l'intelligence. Je garderai de mon année de stage une vive gratitude à M. le Professeur Carles pour son enseignement patient de la séméiologie médicale et de la thérapeutique élémentaire qui m'attacha à son service, où je fus heureux de revenir comme interne.

Alors, plus près du maître, en même temps que j'apprenais sous sa direction la clinique et la thérapeutique, j'ai su mieux connaître la psychologie du malade, qui attend de celui qui le visite une parole, un peu d'espoir, une nouvelle prescription. Pendant les deux semestres que j'ai passés dans le service, j'ai toujours trouvé à l'Hôpital, comme à la Faculté, auprès de M. le Professeur Carles, un accueil paternel, qui m'a beaucoup touché.

Fidèle à mes premiers professeurs, je termine mon internat dans le service de M. le Docteur Lefèvre, où j'avais appris les premiers éléments de chirurgie.

Lorsque, sur les conseils de M. le Professeur Mauriac, j'ai sollicité, mon cher Maître, la place d'interne dans votre service chirurgical, je ne pouvais espérer, simple médecin, un accueil aussi bienveillant que celui que vous m'avez réservé. Votre patience pour mes maladresses de débutant me remplit de confusion. Votre talent prestigieux d'opérateur, votre sûreté de diagnostic clinique, votre souci constant de perfectionnement, de recherches, d'enseignement — et aussi les sentiments si affectueux que vous avez bien voulu me témoigner, ont fait de ce dernier stage de mon internat une période qui fut pour moi une des plus heureuses et des plus fécondes de mes études médicales.

Que M. le Professeur Guyot daigne agréer ici les sentiments de particulière gratitude que je lui dois pour la bienveillance qu'il m'a témoignée durant mon stage d'externat comme à toute ma famille en bien des circonstances.

Que MM. les Professeurs Teulières et Loubat veuillent également trouver ici l'expression de mes sentiments reconnaissants pour l'enseignement que j'ai reçu dans leurs services.

Je ne saurais assez remercier M. le Professeur Cruchet de ses leçons cliniques à l'Hôpital des Enfants et de l'accueil si bienveillant qu'il m'a réservé dans son laboratoire.

Ce n'est pas sans émotion que j'évoque ici la mémoire de M. le Professeur Verger. Je garde une empreinte profonde de son enseignement, fait d'analyse séméiologique et de discussion minutieuse dont le maître regroupait les éléments avec une clarté et une simplicité saisissantes.

J'ai toujours ressenti auprès de M. le Professeur Verger une impression forte de bien-être et de sécurité scientifique, qui naissait de l'étendue de ses connaissances, du doux scepticisme dans lequel il s'enveloppait, de la clarté de son enseignement et de la bonté dont il entourait jusqu'au plus petit de ses élèves.

C'est un grand honneur pour moi de compter parmi les élèves de M. le Docteur Bousquet.

Trouvez ici, mon cher Maître, l'expression de mes sentiments très reconnaissants pour tout le soin que vous avez pris à façonner mes connaissances et ma méthode cliniques.

Je vous remercie de ce regard si bonnement malicieux où je lisais l'effronnement de mon diagnostic porté sur des signes mal interprétés ou insuffisamment analysés. Ma joie n'en était que plus grande lorsque d'un simple mot, d'un geste même, après un interrogatoire et un examen qui se prolongeaient, vous consacriez mon opinion.

Chaque jour apportait un enseignement qui demeure et qui pénètre tellement que, depuis, en posant un diagnostic difficile, l'élève cherche toujours le regard aiguisé du Maître.

Le premier choix d'internat m'a conduit dans le Laboratoire de biologie de l'Hôpital Saint-André, que dirigeait M. le Professeur Mauriac.

Dès le début de mes études, vous m'avez fait l'honneur, mon cher Maître, de me faire participer à vos travaux d'expérimentation. Ce fut une des plus grandes joies de ma vie d'étudiant.

Vous m'avez fait connaître et aimer le laboratoire. La Providence m'a permis de devenir interne dans votre nouveau service de clinique médicale. Sous votre direction, j'ai pu élaborer ce travail où la clinique et l'expérimentation se trouvent unies.

Cette thèse, je la voudrais digne de vos leçons. Si ce souhait n'était pas trop prétentieux, je trouverais dans sa réalisation toute ma récompense. Je sais, en effet, que vous jugez des sentiments de vos élèves sur le travail plus que sur les mots, et j'aurais été très heureux et fier de témoigner par mon effort de mes sentiments de filiale gratitude à votre égard.

Que M. le Professeur G. Dubreuil veuille bien agréer l'expression de ma reconnaissance pour m'avoir admis comme assistant dans son laboratoire. Qu'il me permette de lui dire tout le bienfait que je tire de son enseignement si clair et si précis qui anime les problèmes les plus complexes de l'histologie.

Vous aussi, mon Cher Maître, vous m'avez fait comprendre et aimer le laboratoire. Vous m'avez souvent montré dans ces conversations qui prolongent votre cours, conversations que vous savez faire si cordiales, la nécessité pour la clinique de se revivifier par le laboratoire.

Par ce travail, je voudrais vous montrer que je suis ardemment convaincu et vous témoigner par là tout ce qui m'attache à votre pensée et à votre enseignement.

Enfin, je remercie tous ceux qui, dans mes études, et particulièrement dans ce travail, m'ont aidé.

Que MM. les Professeurs agrégés Beauvieux, Delmas-Marsallet et Dufour, MM. les Docteurs F. Leuret, Servantie, Fontan, Broustet, les internes en pharmacie du service, Mlle Couailhac, trouvent ici l'expression de ma vive gratitude.

PLAN

INTRODUCTION.

PREMIÈRE PARTIE. — *Les données expérimentales de l'intoxication par le nitrate d'urane.*

DEUXIÈME PARTIE. — *Le nitrate d'urane provoque-t-il une néphrite pure ? L'hépatonéphrite uranique.*

TROISIÈME PARTIE. — *Contribution apportée par l'intoxication uranique expérimentale à l'étude de la pathogénie des néphrites.*

CONCLUSION.

INTRODUCTION

L'intoxication expérimentale par le nitrate d'urane est connue de longue date; elle a été pratiquée dès la moitié du siècle dernier (Leconte 1854). Cette méthode a suscité, surtout à l'étranger, de nombreux travaux épars dans une foule de revues.

Pour juger de la question et utiliser les enseignements acquis à ce jour, un travail de groupement s'imposait. Cette revue générale constitue la première partie de ce mémoire. On y trouvera l'analyse des principaux travaux parus dans la littérature, en particulier ceux de l'école bordelaise, avec MM. les Professeurs Mauriac, Aubel, Delaunay, E. Aubertin, les docteurs Servantie, Auriat, Génaux, Pipat, etc. Nous avons également apporté à cette expérimentation notre contribution personnelle.

Après ce travail d'analyse, dans une seconde partie, il faudra opérer un travail de synthèse, regrouper les résultats expérimentaux, pour préciser la nature exacte des effets de l'intoxication uranique sur l'animal et voir s'il est légitime ou non d'assimiler comme on l'a fait le syndrome toxique présenté par le lapin à certaines formes de néphrites humaines.

Quel peut être l'intérêt de ce travail ?

Il ne faut pas se faire d'illusions, le problème des néphrites reste entier dans la plupart de ces chapitres. Le perpétuel remaniement que subit cette question indique assez le manque de solidité des conceptions qui ont paru définitives en leur temps. La clinique n'offre que des bases forcément

limitées aux recherches, et il a paru très tôt nécessaire de provoquer chez l'animal une néphrite expérimentale.

La néphrite au nitrate d'urane présente beaucoup des qualités requises par l'expérimentation. L'urane constitue un toxique parfaitement maniable, permettant de provoquer à volonté la plupart des formes cliniques et anatomiques des néphrites.

Il provoque chez l'animal un syndrome qui évolue comme certaines néphrites chez l'homme; on y retrouve en particulier les mêmes modifications humorales qu'en clinique.

C'est pour cette raison que la néphrite expérimentale à l'urane, qui a déjà beaucoup donné, est encore pleine de promesses.

Notre but est de limiter dans un cadre sévère les conclusions que l'on peut tirer d'une telle expérimentation et de montrer tout ce qu'elle peut apporter à l'étude des néphrites humaines. Ce travail tend à mettre au point une méthode expérimentale, à présenter et à critiquer ses résultats, à laisser entrevoir ses possibilités et ses applications à la clinique.

PREMIÈRE PARTIE

**Les données expérimentales de l'intoxication
par le nitrate d'urane.**

CHAPITRE PREMIER

LES METHODES D'INTOXICATION. — LA RESISTANCE ACQUISE VIS-A-VIS DU POISON. COMPORTEMENT DES ANIMAUX INTOXIQUES

I. — Méthodes d'intoxication par le nitrate d'urane.

Le nitrate d'urane administré par voie sous-cutanée provoque différents effets selon la méthode et les doses employées.

On ne saurait demander au nitrate d'urane d'amener avec régularité et précision telle ou telle altération dans des conditions données. Comme toujours en biologie, les animaux ont leurs réactions individuelles. Même sans tenir compte de l'âge (Mac Nider) ou du sexe (Garnier et Marek), la toxicité du nitrate d'urane est très variable. Certains lapins résistent sans dommage apparent à des doses qui s'avèrent mortelles pour d'autres. La durée de survie à l'intoxication est différente suivant les sujets de même poids et de même portée.

Cette réserve posée, on peut produire par le nitrate d'urane des intoxications aiguës, subaiguës ou chroniques.

Les premières expérimentations eurent pour but la production de *néphrite aiguë*.

Le plus souvent, une seule dose égale ou supérieure à 7 milligrammes par kilo d'animal amène, dans un délai plus ou moins court, la mort.

Mais on ne tarde pas à remarquer que quelques animaux résistent à l'action du toxique; rarement, ils recouvrent la totalité de leurs fonctions rénales; la plupart présentent des

signes de *néphrite subaiguë* prolongée, ou même de *néphrite chronique* typique.

Dikson ⁽¹⁾, par exemple, a pu provoquer des lésions typiques de *néphrite chronique* avec sclérose rénale nette chez des cobayes auxquels il avait administré une dose massive de 5 milligrammes. Cette évolution relativement favorable reste cependant exceptionnelle; l'animal succombe le plus souvent par *néphrite aiguë*.

C'est ainsi que, pour obtenir des *néphrites chroniques*, on fut amené à multiplier de petites doses. Dikson injecta soit une dose de 0 mg. 25 tous les deux ou trois jours, soit 2 mg. 5 tous les dix ou trente jours.

Dans ces conditions, les animaux survivent assez longtemps pour présenter les signes et les lésions anatomiques de la *néphrite subaiguë* ou *chronique*.

II. — La résistance acquise vis-à-vis du poison.

Par ailleurs, un fait est noté par les observateurs : si un animal reçoit une dose toxique non mortelle, il supporte ultérieurement des doses qui eussent auparavant entraîné la mort.

Cette résistance de l'animal à une seconde injection a été notée par Suzuki dès 1912 ⁽²⁾, par Mac Nider en 1916 ⁽³⁾, par Aschoff en 1924 ⁽⁴⁾.

Gil y Gil ⁽⁵⁾, en 1924, peut administrer à un lapin, après préparation, des doses massives de 40 à 80 milligrammes.

En se basant sur ces principes et sur des constatations personnelles, P. Mauriac, en 1927, au Congrès de médecine, établit dans son rapport une méthode d'intoxication qui lui

(1) *Arch. of Int. Med.*, 1909, vol. III, p. 375.

(2) *Nierensekretion*, Iena, 1912.

(3) *J. Med. Research*, t. XXXIV, p. 177.

(4) *Lectures on Pathology*, New York, 1924.

(5) *Beitr. z. Path. Anat.*, 1924, t. LXXII, p. 621.

permet de conserver des lapins néphrétiques chroniques pendant un temps quasiment indéfini, deux ans et plus.

On pratique chez un lapin des injections de 5 à 7 milligrammes de nitrate d'urane à une semaine d'intervalle, et cela à trois ou quatre reprises. Désormais, l'animal supporte des doses importantes et répétées de toxique. On peut chez cet animal ainsi préparé varier à l'infini le mode d'intoxication chronique en adoptant soit des doses quotidiennes, soit des doses bihebdomadaires, hebdomadaires, etc.

Dans ces conditions apparaissent bientôt des troubles humoraux, qui témoignent du mauvais fonctionnement des reins; cette intoxication graduée et prolongée a déterminé chez l'animal un syndrome analogue à la néphrite chronique de l'homme.

On provoque également cette néphrite chronique chez le chien par une méthode semblable (P. Mauriac) ⁽⁶⁾.

Il y a dans ces faits un processus de résistance acquise d'autant plus remarquable qu'il est assez rare quand il s'agit de poisons minéraux.

Mais il faut noter que cette résistance n'est pas définitive; si les injections sont interrompues trop longtemps, quand on intoxique à nouveau l'animal, ce dernier ne tarde pas à succomber. Garnier et Marek ont vu ainsi des animaux succomber pour des injections de nitrate d'urane pratiquées cinquante à quatre-vingts jours après la dernière intoxication, bien que les doses antérieures aient été, du fait de l'accoutumance encore persistante, supérieures à celle qui entraîna la mort.

Enfin, en employant la méthode de Garnier et Marek (doses régulièrement croissantes), l'accoutumance a une limite; les lapins succombent sous l'action de doses trop considérables, sans que d'ailleurs l'azotémie soit outre mesure augmentée. Dans ce cas, les auteurs attribuent la mort à une insuffisance hépatique aiguë ⁽⁷⁾.

(6) *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 7 déc., p. 1733.

(7) *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. 103, p. 1077.

Au sujet de cette résistance au poison, s'est élevée une polémique assez piquante. Tout dernièrement, Garnier et Marek⁽⁸⁾ revendiquent avec énergie la paternité de cette conception de l'accoutumance dans l'intoxication par le nitrate d'urane. Ils pensent que le Professeur Mauriac, en établissant en 1926-1927 sa méthode d'intoxication prolongée, « s'est contenté d'injecter une dose arbitrairement choisie, qui s'est trouvée lui donner les résultats espérés ».

C'est là une curieuse critique scientifique; ils présument « arbitrairement » du mode de recherches de M. Mauriac.

Il n'a pas fallu, semble-t-il, attendre les recherches de MM. Garnier et Marek pour arriver à la conception de l'accoutumance quand on voit des animaux tolérer des doses mortelles de poison après préparation par des injections toxiques graduées et suffisamment espacées.

Je me garderai de prolonger cette querelle de mots qui n'offre d'intérêt pour personne. Que le mot « accoutumance » ait été ou non prononcé avant les études de MM. Garnier et Marek, peu importe; un fait est constaté : convenablement préparé, un animal supporte des doses qui, administrées en première injection, eussent été sûrement mortelles.

Au cours de cette intoxication, avons-nous dit, on retrouve chez les lapins les mêmes phénomènes humoraux que dans la néphrite humaine, en particulier l'hyperazotémie, l'albuminurie et une glycosurie d'origine rénale. Or, il est tout à fait instructif de suivre l'évolution de ces phénomènes humoraux pendant que s'établit cet état de résistance salutaire.

Garnier et Marek ont constaté qu'à la première injection d'urane, l'urée s'élève graduellement jusqu'au sixième jour et s'abaisse pour atteindre au douzième jour une valeur se rapprochant de la normale. En même temps, l'albumine et le glucose apparaissent dans les urines.

(8) *Presse Médicale*, 25 mai 1932, n° 42, p. 830.

Si, après le douzième jour, on pratique une seconde injection, l'urée ne s'élève plus avec la même importance. Cette fixité relative de l'urée serait le témoin humoral de l'accoutumance. Au contraire, l'albumine et le sucre sont toujours sensibles à l'administration du poison. Ces deux éléments échapperaient au processus de l'accoutumance.

Garnier et Marek ont donné à ces faits une explication. Pour eux, « les doses successives de nitrate d'urane ne semblent avoir causé aucun préjudice au rein en ce qui concerne l'élimination de l'urée; elles se sont comportées comme si... la première injection laissait les éléments du rein insensibles à l'action des nouvelles doses... ».

Le nitrate d'urane perturberait le métabolisme des protéines et des hydrates de carbone; dès lors, albumine et sucre peuvent franchir la barrière rénale, et c'est le passage de ces éléments, au niveau du rein, qui engendre secondairement des lésions de néphrite azotémique. Le nitrate d'urane exerce toujours son action sur les albumines, mais l'accoutumance consiste dans le fait suivant : « l'albumine, en s'éliminant, n'altère plus les éléments du rein, qui sont réfractaires à son action, et n'entraîne plus la fermeture de la barrière rénale à l'urée »⁽⁹⁾. L'animal ne meurt pas de néphrite azotémique, mais d'insuffisance hépatique; la preuve en est que l'hyperazotémie reste toujours légère, tandis que l'on peut constater de graves désordres du côté du foie.

Cette conception de l'accoutumance prête le flanc à quelques critiques.

Le terme même d' « accoutumance » est assez défectueux. Comme le fait remarquer M. Mauriac⁽¹⁰⁾, « si l'accoutumance est un phénomène par lequel l'organisme devient *insensible* à l'action d'un poison, mes animaux et les siens ne sont pas « accoutumés », puisqu'ils ne deviennent pas insensibles, ont

(9) *Presse Médicale*, 1932, n° 42, p. 830-831.

(10) *Presse Médicale*, 1932, n° 46, p. 922.

des lésions indélébiles et finissent par mourir de l'intoxication; ils sont simplement plus résistants ».

En outre, l'analyse que font MM. Garnier et Marek de l'évolution de l'urée sanguine est assez incomplète. Que la réaction soit moins forte à la troisième, quatrième injection, soit ! Mais déduire de là que le rein ne subit aucun préjudice en ce qui concerne l'urée, qu'il n'y a plus « de fermeture de la barrière rénale à l'urée », c'est aller un peu loin.

Il y a chez les lapins néphrétiques chroniques « accoutumés » un trouble profond du métabolisme azoté. Ce trouble est discret, il faut le rechercher, mais il existe et s'accroît au cours de l'intoxication prolongée. C'est l'élément capital du syndrome.

Il ne faut pas oublier que le régime habituel du lapin est hypoazoté et qu'un rein très déficient peut cependant assurer l'élimination d'une certaine quantité d'urée. Mais si on modifie la ration alimentaire du lapin en y ajoutant de l'urée (Mauriac) ou de la peptone, on voit brusquement et d'une façon considérable s'élever l'azotémie. La barrière rénale à l'urée existe bien.

Enfin, supposer que l'albumine est cause de la lésion rénale et baser l'accoutumance sur une insensibilité acquise par le rein vis-à-vis de l'albumine est bien aventuré. Ne peut-on pas supposer avec quelque apparence de vérité que, dans le cas qui nous occupe, l'albuminurie est un signe plus sensible que le degré de rétention uréique ? Pour voir apparaître l'albumine, il peut suffire d'une altération localisée et sans gravité fonctionnelle; au contraire, on voit, par exemple, au cours d'une tuberculose rénale, après néphrectomie unilatérale, avec un rein unique fortement atteint, une azotémie presque normale.

De ce que l'albumine s'exagère à chaque injection d'urane, tandis que l'azotémie se trouve peu modifiée, on ne peut donner à l'albumine une origine extrarénale et faire reposer la résistance acquise de nos animaux sur un état réfractaire des cellules rénales à l'action traumatisante de la dite albumine.

Bien avant les recherches de Garnier et Marek, Mac Nider, Suzuki et d'autres auteurs avaient attribué cette résistance à des transformations histologiques observées au niveau du rein.

Nous verrons au chapitre de l'anatomie pathologique que l'épithélium du tube urinifère, détruit à la suite d'une injection de nitrate d'urane, ne tarde pas à se réparer. Les éléments néoformés sont différents des cellules normales; ils semblent doués de propriétés particulières; si du point de vue fonctionnel ils paraissent d'une valeur inférieure à celle de l'épithélium normal, ils sont réfractaires à l'action du nitrate d'urane.

Cette conception, hypothèse basée sur des faits constatables, expliquerait que le rein soit assez résistant aux nouvelles intoxications uraniques; par contre, le rein s'avère insuffisant dans ses fonctions lorsqu'un effort tant soit peu accru lui est demandé.

Ainsi, en faisant varier les doses de nitrate d'urane et la fréquence de leur administration, on peut obtenir chez l'animal un syndrome toxique aigu, subaigu ou chronique. L'animal peut acquérir vis-à-vis de ce poison une certaine résistance, difficile à préciser et à expliquer, qui permet de supporter longtemps une quantité globale d'urane souvent considérable. Ce fait donne à l'intoxication uranique une allure toute particulière.

III. — Comportement des animaux.

Une intoxication aiguë provoque des signes qui s'avèrent d'emblée d'une gravité extrême. Dès le deuxième jour, l'animal se déplace moins dans sa cage, il demeure dans un coin, tapi, indifférent à la nourriture. Il maigrit rapidement : le poids de notre lapin 89-49, qui résiste une quinzaine de jours à une intoxication continue, s'abaisse de 4 kg. 850 à 4 kg. 380.

Le poil devient terne, en broussaille, puis, dans les dernières heures, le train postérieur se paralyse et progressivement l'animal entre dans un coma paisible. Nous n'avons jamais remarqué de modification du rythme respiratoire, mais Karsner signale chez un chien un rythme de Cheyne-Stokes.

La durée de la survie est relativement variable chez les individus d'une même série de poids et d'âge semblables. Cependant, comme Mac Nider, Karsner, Reimann et Brooks, nous avons pu constater que les jeunes animaux supportent mieux l'intoxication. Les femelles, d'après Garnier et Marek, résistent plus que les mâles.

Au cours de l'intoxication lente et graduée, les animaux gardent longtemps, pendant des mois, une bonne santé apparente. Garnier et Marek ⁽¹¹⁾ signalent que souvent les lapins deviennent voraces et acceptent des aliments que normalement ils délaissent. Malgré une alimentation copieuse, les animaux maigrissent au point de devenir cachectiques. Comme ces auteurs, nous avons pu constater que « dans les derniers mois de l'intoxication, apparaissent des troubles nerveux. Au début, il s'agit surtout de troubles de l'équilibre, dont on peut bien se rendre compte en observant l'animal au moment où il saute pour entrer dans sa cage. Puis les troubles s'affirment, l'animal s'aplatit sur le plateau sur lequel il est placé, ses membres postérieurs s'allongent, l'animal semble ne pas pouvoir les fléchir; les membres antérieurs s'écartent de telle sorte que le thorax et l'abdomen viennent presque toucher le sol. Si l'on cherche à soulever l'animal, il retombe bientôt dans sa position antérieure, qu'il n'arrive pas à corriger de lui-même; ses pattes glissent sur le sol et s'écartent de plus en plus dans les efforts qu'il fait pour les redresser. »

Souvent, la mort des lapins n'est annoncée par aucun trouble bien évident. On les trouve morts un matin dans leur

(11) *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVII, p. 936.

cage, sans que rien n'ait pu faire prévoir ce dénouement.

Il est rare de constater chez eux, même en période agonique, des crises convulsives. Cependant, nous avons pu noter chez certains de nos animaux, contrastant avec leur torpeur habituelle, une agitation extrême, qui les faisait se jeter sans raison apparente contre le grillage de leur cage.

CHAPITRE II

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Bien que Leconte ait préconisé dès 1854 l'emploi du nitrate d'urane pour la production de la néphrite expérimentale chez l'animal, il faut arriver à la fin du siècle dernier pour trouver des études anatomo-pathologiques assez poussées sur la néphrite uranique.

I. — Le rein.

L'intoxication expérimentale aiguë ou chronique ne produit guère de *modifications macroscopiques*. La capsule peut le plus souvent se séparer avec facilité. Le rein, à la coupe, présente quelquefois une légère congestion. Dans la néphrite chronique, les auteurs ont signalé la présence de kystes, mais la sclérose n'atteint jamais un degré suffisant pour pouvoir y être décelée à la simple inspection.

1° LA NÉPHRITE AIGÜE.

Dès 1887, Chittenden, Hutchinson (1), Lambert (2-3) signalent des lésions à la fois épithéliales et vasculaires. Plus tard, Christian et ses collaborateurs (1908-1913) (4-5-6) décri-

(1) *Trans. Conn. Acad. Arts and Sciences*, 1887, VII, 261.

(2) *Zeitschr. f. Biol.*, 1889, XXV, 513.

(3) *Trans. Conn. Acad. Arts and Sciences*, 188, VIII, 1.

(4) *Boston Med. and Surg. Journ.*, 1908, CLIX, 8.

(5) *Arch. Int. Med.*, 1911, VII, 468.

(6) *Journ. of Med. Research*, 1913, XXVIII, 227.

vent, au cours des néphrites aiguës uraniques, des lésions épithéliales, capillaires et glomérulaires. Les glomérules en particulier présenteraient des hémorragies, de la dilatation de l'espace sous-capsulaire et de la prolifération de l'endothélium capsulaire et sous-capsulaire.

Vers la même époque, Heineke et Meyerstein ⁽⁷⁾, Schirokauer ⁽⁸⁾, aboutissent à des conclusions analogues.

Pearce, en 1910 ⁽⁹⁾, se dégage des auteurs précédents en insistant sur les deux faits qui, d'après lui, caractérisent la néphrite aiguë uranique : 1° les lésions capitales se rencontrent au niveau du tube urinifère, en particulier du tube contourné; 2° les lésions glomérulaires, au contraire, sont très difficiles à produire par l'intoxication aiguë.

Par ces deux caractères, la néphrite à l'urane se rapproche de la néphrite produite par les chromates et, d'autre part, s'oppose à celles de la cantharide et de l'arsenic, qui frappent avec prédilection le système vasculaire, le glomérule en particulier.

Mac Nider ⁽¹⁰⁾, Aschoff et Suzuki ⁽¹¹⁾ en 1912, Oliver ⁽¹²⁾ en 1915, confirment les assertions de Pearce.

Dikson ⁽¹³⁾, au cours de ses recherches sur la néphrite chronique, relate un cas de néphrite aiguë et vient appuyer par sa description histologique détaillée, micro-photographies à l'appui, l'opinion de Pearce.

On ne saurait mieux faire que de rapporter ici les conclusions de cet auteur :

« *Les tubes contournés et les branches ascendantes des anses de Henle* montrent une dégénérescence précoce et marquée et contiennent un exsudat et des cellules desquamées.

(7) *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1907, XC, 104.

(8) *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1908, LXVI, 169.

(9) *Arch. Int. Med.*, 1910, V, 133.

(10) *Journ. of Med. Research*, 1912, XXVI, 79.

(11) *Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch.*, 1912, XV, 199.

(12) *Journ. of Exp. Med.*, 1915, XXI, 425.

(13) *Arch. of Int. Med.*, 1909, vol. III, p. 375.

» Les cellules de l'épithélium des branches ascendantes semblent être frappées les premières; on constate déjà une dégénérescence marquée et une desquamation de ces cellules, alors que celles des tubes contournés sont encore relativement indemnes.

» *Les tubes collecteurs* contiennent des exsudats et des débris cellulaires, mais ne montrent pas de dégénérescence de l'épithélium.

» Un peu de congestion des *glomérules*; quelquefois, léger exsudat dans l'espace intracapsulaire. Mais nous n'avons jamais observé les modifications nucléaires décrites par Takayasu et les gouttes hyalines décrites par Christian.

» Quelques modifications du *tissu interstitiel*, comme le montrent les plages d'infiltration de cellules rondes dans les cas qui survivent quelques jours, mais pas d'épaississement des capsules et des glomérules. Pas d'accroissement visible du tissu conjonctif intertubulaire.

» Le fait caractéristique sur lequel j'attirerai spécialement l'attention au sujet de l'intoxication aiguë est *l'extrême degré des lésions des tubes et les lésions insignifiantes des bouquets et des capsules glomérulaires.* »

Par ailleurs, Auriat ⁽¹⁴⁾, dans le laboratoire de mon maître G. Dubreuil, a pratiqué l'examen histologique des reins de lapins sur lesquels Aubel et Mauriac ont expérimenté ^(14 bis). Il arrive à des conclusions assez proches des précédentes :

« Les lésions microscopiques importantes, toutes identiques, sont uniquement parenchymateuses. Elles prédominent d'une façon constante au niveau des branches ascendantes des anses de Henle et la partie initiale des segments intermédiaires, régions dans lesquelles presque toutes les cellules sont détruites et la vitrée le plus souvent mise à nu.

» Les tubes contournés sont beaucoup moins lésés, mais

(14) C. R. Soc. Biol., 1927, XCVI, 444.

(14 bis) C. R. Soc. Biol., 1926, XCV, 593.

présentent cependant de nombreuses cellules en voie de dégénérescence hyaline.

» Les tubes de Bellini ne sont le siège d'aucune lésion cellulaire appréciable, mais sont obstrués en de nombreux points, comme les autres régions du tube urinifère, par des cylindres. Il n'existe pas de modification des glomérules, des vaisseaux, du tissu conjonctif. »

Ainsi, Auriat s'accorde avec Dikson pour décrire des lésions uniquement épithéliales prédominant au niveau du tube contourné et surtout au niveau de la branche ascendante des anses de Henle.

2° LA NÉPHRITE CHRONIQUE.

La production expérimentale de lésions de la néphrite chronique par divers produits néphrotoxiques est depuis longtemps à l'étude. On peut trouver l'énumération des travaux antérieurs à 1907 dans l'ouvrage d'Ophuls ⁽¹⁵⁾.

Mais le nitrate d'urane n'a été employé à ces fins qu'assez récemment. Il faut, en effet, arriver à Siegel ⁽¹⁶⁾ et surtout à Dikson ⁽¹⁷⁾ pour posséder une étude histologique d'ensemble.

Les travaux de Dikson, qui datent de 1909, constituent un document de première importance, auquel j'emprunterai de nombreux éléments. Dikson étudie minutieusement les lésions parenchymateuses, vasculaires et interstitielles. Mais, fait important, il se cantonne uniquement à l'étude des lésions rénales; il écarte délibérément l'examen histologique des autres organes, en particulier du foie.

Les premières recherches de Dikson portent sur des cobayes, mais, en 1912 ⁽¹⁸⁾, les mêmes effets furent obtenus par lui chez le lapin et chez le chien. Voici le résumé analytique de ses travaux.

(15) *Journ. Amer. Méd. Assoc.*, 1907, XLVIII, 1983.

(16) *Zeitschr. Exp. Path. u. Therap.*, 1907, 10, 361.

(17) *Loc. cit.*

(18) *Arch. Int. Med.*, t. IX, 1912, p. 537.

Les animaux sont divisés en trois lots. Le premier reçoit 0 mg. 25 tous les deux jours environ. Le second, 2 mg. 5 à intervalles beaucoup plus éloignés, variant de dix à trente jours. Le troisième reçoit une injection unique massive de 5 milligrammes, qui provoque une néphrite aiguë, pouvant passer, si l'animal résiste, à la chronicité.

Première série : 0 mg. 25 tous les deux jours environ.

Les animaux ont une longue survie. Les cylindres, pas plus que l'albuminurie, ne sont constants. L'anurie ne survient qu'à la période terminale.

Dans ces conditions :

Un certain nombre de glomérules présentent des anomalies notables : le bouquet vasculaire est dilaté, adhérent à la capsule. L'endothélium capsulaire paraît atrophié. Quelquefois, on constate une transformation kystique du glomérule.

Par contre, les tubes paraissent normaux.

Le tissu interstitiel est, par place, légèrement infiltré de cellules rondes dans les territoires tributaires des systèmes glomérulaires lésés.

En somme, « une intoxication douce par le nitrate d'urane produit un début de sclérose au niveau des reins; cette sclérose est progressive. Il est intéressant de noter que l'animal qui montra la sclérose la plus importante est celui qui reçut le plus grand nombre d'injections ».

Deuxième série : 2 mg. 5, tous les dix à trente jours.

Cette méthode confère aux animaux, à chaque injection, une néphrite subaiguë dont ils se relèvent en général. Chaque fois, l'animal présente de l'albuminurie et des troubles de rétention, phénomènes le plus souvent passagers.

Ici les lésions sont plus nettes que dans la première série.

Le fait le plus frappant est le degré avancé des modifications glomérulaires : capsule épaissie; endothélium capsulaire dégénéré, quelquefois adhérent au bouquet vasculaire; sclérose des bouquets vasculaires. On peut trouver en outre, des formations kystiques d'origine glomérulaire.

Les tubes contournés sont le plus souvent atteints. L'épithélium est atrophié, la lumière est dilatée, oblitérée par des éléments desquamés et nécrotiques.

Les anses de Henle, les tubes collecteurs, peu atteints, sont cependant encombrés par des débris épithéliaux.

Le tissu conjonctif néoformé est nettement décelable. Dikson signale même la présence de dépôt calcaire dans le cortex et dans la médullaire.

Ainsi, les attaques répétées de néphrite subaiguë provoquent la *formation de sclérose et de lésions glomérulaires nettes, avec intégrité relative des tubes.*

Ces faits sont nettement opposés à ceux décrits dans la néphrite aiguë mortelle.

Troisième série : Intoxication massive unique, 5 milligrammes.

Dans cette série, si la néphrite aiguë passe à la chronicité, on ne constate que des lésions en tout point comparables à celles de la deuxième série.

Cependant, Auriat⁽¹⁹⁾ ne signale pas de modifications glomérulaires bien particulières. Pour cet auteur, si l'ensemble du tube urinifère paraît lésé, c'est surtout au niveau de la branche ascendante des anses de Henle.

Il existe quelques plages limitées de tissu conjonctif néoformé dans le voisinage des glomérules.

Auriat a tenté des essais de détection microchimique de l'urane au niveau du rein.

« Des pièces fixées au liquide Carnoy ont été soumises à l'action d'une solution alcoolique de cochenille. On a observé dans un certain nombre de cellules, et dans les régions mêmes où les lésions étaient le plus marquées, l'existence d'une coloration verte, qui paraît être due à une réaction de l'urane en présence de la cochenille. »

(19) C. R. Soc. Biol., 1927, CVL, 111.

Dans un cas de néphrite chronique à l'urane chez le lapin, Garnier et Marek ⁽²⁰⁾ notent des lésions discrètes de sclérose rénale, élargissement des espaces intertubulaires avec prolifération du tissu interstitiel, atrophie de certains glomérules, ectasie des tubes avec aplatissement des cellules.

En résumé, d'après les auteurs analysés, la néphrite aiguë se distingue assez nettement du point de vue anatomo-pathologique de la néphrite chronique à l'urane.

Dans la néphrite chronique, Dikson insiste sur les lésions des glomérules, alors que ces derniers étaient quasiment intacts dans la néphrite aiguë. Auriat, au contraire, ne signale rien à ce niveau. L'épithélium tubulaire est atrophié; le tissu interstitiel présente des lésions de sclérose plus ou moins avancées suivant la longueur de l'intoxication.

Recherches personnelles.

Il est très facile à première vue de reconnaître les préparations provenant de lapins néphrétiques aigus ou chroniques.

L'aspect est tout différent selon le cas.

L'exposé de Dikson que nous avons rapporté nous permettra de passer rapidement sur la description des *lésions aiguës* rénales.

Comme Auriat, sous la direction de M. le Professeur G. Dubreuil, nous avons observé les mêmes altérations des tubes contournés et de la branche ascendante de Henle. Les lumières tubulaires sont littéralement obstruées de débris épithéliaux, l'épithélium est la plupart du temps desquamé, laissant à nu la basale. Le tissu interstitiel est infiltré, mais les glomérules et les vaisseaux, si ce n'est la congestion intense, ne présentent aucune altération notable.

Quant à l'*intoxication chronique*, il ne peut y avoir discussion sur les lésions tubulaires qui sont évidentes et qui

(20) *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVII, 938.

furent notées par Dikson et Auriat. Nous les avons personnellement retrouvées, et la description qu'en ont fait les auteurs susnommés nous dispense, ici encore, d'y insister à nouveau.

Un point, cependant, nous paraissait assez mal établi. Nous avons fait remarquer, en effet, que Dikson avait abondamment décrit des lésions glomérulaires, et cela avec une telle netteté, une telle minutie de détails, une telle abondance de microphotographies, qu'il nous a paru assez étonnant qu'Auriat, de son côté, ne les ait pas signalées.

Or, nous avons sur nos coupes trouvé assez fréquemment des figures analogues à celles signalées par Dikson. Chez les lapins intoxiqués depuis six mois, les glomérules sont souvent altérés, rétractés ou dilatés, présentant des lésions nettes de l'endothélium et du bouquet vasculaire. Le tissu interstitiel présente des transformations scléreuses, dont nous reproduisons un aspect assez typique.

Or, ces lésions glomérulaires, que ne signale pas Auriat, ont, nous le verrons, une importance considérable. On a attribué certains éléments du syndrome néphrétique à des facteurs d'ordre circulatoire, en particulier à des altérations des vaisseaux et du glomérule.

En somme, nos recherches ont permis de confirmer les conclusions des auteurs qui nous ont précédé.

L'intoxication par le nitrate d'urane entraîne des altérations histologiques caractéristiques, variant selon le mode d'administration du poison et reproduisant avec assez de fidélité les aspects que l'on rencontre chez l'homme au cours des néphrites chroniques et aiguës.

3° LA RÉPARATION CELLULAIRE DU NIVEAU DU REIN.

Si l'intoxication aiguë par l'urane blesse sévèrement le rein, les animaux ne succombent cependant pas tous immédiatement. Si les troubles fonctionnels apparaissent aussitôt

dans toute leur gravité, par la suite, au bout de quelques jours, ils s'amendent souvent, et la néphrite passe à la chronicité. Il est des cas même où fonctionnellement le retour à la normale peut s'opérer.

Cette récupération physiologique, totale ou partielle, a été abondamment étudiée. Les auteurs ont constaté sur les animaux tués au cours de leur convalescence une régénération cellulaire au niveau des vaisseaux, du glomérule et surtout du tube, où l'on peut suivre pas à pas la réparation épithéliale.

Cette réparation épithéliale soulève des problèmes importants quant à son processus et quant aux qualités des cellules néoformées.

Suzuki, en 1912 ⁽²¹⁾, étudie ces phénomènes et note que si les animaux guérissent de leur néphrite aiguë, ils semblent plus résistants qu'avant à de nouvelles intoxications, même importantes, de nitrate d'urane. Dès lors, on est en droit de penser que l'épithélium néoformé possède vis-à-vis de l'urane une certaine immunité.

C'est à ces conclusions qu'ont abouti également Mac Nider ⁽²²⁾, Aschoff ⁽²³⁾, Gil y Gil ⁽²⁴⁾ et Hunter ⁽²⁵⁾.

En somme, il y aurait régénération épithéliale, processus de guérison, et le nouvel épithélium posséderait des propriétés nettement différentes de l'épithélium normal, en particulier quant à sa résistance vis-à-vis de l'urane et quant à ses propriétés fonctionnelles.

Cette réparation semble être le fait de deux types de processus [Mac Nider ⁽²⁶⁾] :

Tout d'abord, si l'épithélium tubulaire n'a pas été irrémédiablement touché, il peut se régénérer sur place. Il y a, à

(21) *Nierensekretion*, Iéna, 1912.

(22) *Journ. Med. Research*, 1916, XXXIV, 177.

(23) *Lectures on Pathology*, New-York, 1924.

(24) *Beitr. Path. Anat. u. Allg. Path.*, 1924, 72, 621.

(25) *Ann. Intern. Med.*, 1928, I, 747.

(26) *Journ. of. Med. Research*, 1911, XXV, 369.

proprement parler, « restitutio ad integrum », régénération de cellules et régénération de cellules semblables aux premières.

En second lieu, des éléments d'aspect syncytial bourgeonnent à partir des cellules de la branche descendante de l'anse de Henle situé au-dessous des surfaces nécrosées et vont revêtir la vitrée mise à nu par la desquamation des cellules du tube contourné au cours de l'intoxication. Ce sont donc des éléments, au double point de vue cytologique et fonctionnel, totalement différents de l'épithélium normal.

Cette seconde origine paraît avoir été confirmée à plusieurs reprises par Oliver (27), Mac Nider (28-29), Hunter (30). Cette dualité d'origine de l'épithélium réparateur indique que chez les animaux intoxiqués on trouve au niveau des tubes contournés deux types différents d'épithélium, dont l'un est cytologiquement semblable à l'épithélium normal, possédant ainsi les mêmes caractères physiologiques, et l'autre, émanation des cellules de la branche descendante de l'anse de Henle, réfractaire à l'action de l'urane, mais fonctionnellement moins spécialisé.

En somme, des études de Mac Nider, il résulte que :

1° Le nitrate d'urane possède une affinité élective pour l'épithélium des tubes contournés;

2° La réparation est le fait de deux processus :

a) à partir des éléments normaux partiellement épargnés et restés sur place;

b) à partir d'éléments voisins cytologiquement et physiologiquement différents de l'épithélium normal des tubes contournés. Les cellules régénérées par ce deuxième processus ne sont pas sensibles à l'action de l'urane, pas plus que les cellules de la branche descendante dont elles dérivent; par contre, ces éléments sont incapables d'assurer les fonctions

(27) *Journ. of Exper. Med.*, 1913, XXI, 423.

(28) *Journ. of Exper. Med.*, XXIX, 513.

(29) *Arch. Intern. Med.*, 1920, XXVI, I.

(30) *Ann. Intern. Med.*, 1928, L, 747.

normalement dévolues à l'épithélium des tubes contournés.

Ces recherches paraissent particulièrement intéressantes.

En effet, de la distribution proportionnelle des deux types d'éléments réparateurs provient le degré d'amélioration ou de guérison de l'animal. Seule la reproduction intégrale de l'épithélium du type normal assure la restauration complète des fonctions rénales. Sinon, de par la suppression du tube contourné, insuffisamment remplacé par un épithélium de valeur fonctionnelle différente, il survient des troubles d'insuffisance rénale. On peut concevoir que ces réparations incomplètes sont à l'origine des rétentions partielles constatées si souvent chez l'homme au cours des néphrites chroniques. La dissociation des différents syndromes d'insuffisance rénale décrite par Widal ne serait-elle pas due à des bouleversements particuliers de l'épithélium du tube urinifère, plus difficiles à saisir chez l'homme que chez l'animal, qui, lui, peut être sacrifié au moment où apparaît un trouble fonctionnel donné ?

II. — Le foie.

Il est remarquable de constater combien l'étude du foie au cours de l'intoxication uranique a été négligée. Il semble que les auteurs se soient surtout attachés, du point de vue anatomo-pathologique, à reproduire, au niveau du rein seulement, les lésions que l'on trouve dans la néphrite chez l'homme. Cependant, Karsner, Reimann et Brooks ⁽³¹⁾ avaient montré, dès 1918, que l'urane est éliminé par la bile. Chez un chien, ils ont calculé que l'urane excrété par cette voie représente 11,6 p. 100 des doses injectées.

Nuzum et Rotchschild ⁽³²⁾ signalent la précocité des modifications histologiques au niveau du foie. Très tôt, dix-huit heures après l'intoxication, on peut constater une augmen-

(31) *Jour. of. Med. Research*, nov. 1918, XXXIV, 187, 187.

(32) *Arch. Int. Méd.*, 1923, XXXI.

tation de la quantité des substances lipoides colorables dans les cellules de la périphérie du lobule.

Mac Nider ⁽³³⁾, Garnier et Marek ⁽³⁴⁾ observent une dégénérescence graisseuse du foie chez les animaux intoxiqués d'une façon progressive par de fortes doses de nitrate d'urane.

Garnier et Marek, dans une nouvelle communication ⁽³⁷⁾, notent de la sclérose hépatique, avec bandes de tissus conjonctifs jeunes encerclant le lobule, infiltration des espaces portes, hyperplasie de la travée, qui se trouve désorganisée, densification du cytoplasme de la cellule hépatique.

Ultérieurement, en 1932, Garnier et Marek ⁽³⁵⁾ signalent, à l'examen histologique, des foies de lapin progressivement accoutumés dont « les cellules sont complètement dégénérées, les noyaux disparus, et de nombreux amas graisseux infiltrent le parenchyme ».

Dans les néphrites chroniques datant de plus d'un an, Mauriac et Muratet ⁽³⁶⁾, en 1930, notent un aspect lobulé, avec disparition presque complète de la disposition trabéculaire radiée. Le foie se présente sous l'aspect très particulier d'une masse pseudo-néoplasique formée de cellules claires assez régulièrement polyédriques, tassées les unes contre les autres et bien limitées. Le noyau en est bien coloré, le protoplasma très altéré, granuleux et vacuolaire. Entre ces cellules, on voit de nombreux mastzellen essaimés sans ordre, et des cellules étoilées de Kupffer, particulièrement bien visibles. Par-ci par-là, on trouve des espaces de Kiernan bien constitués et bien fixés, un peu scléreux, comprenant de nombreux matszellen orientés le plus fréquemment en anneaux, parfois très denses, autour des vaisseaux et des canaux biliaires.

(33) *Bull. of. John Hopkins Hosp.*, 1927, XL, 145.

(34) *C. R. Soc. Biol.*, 1930, CIII, 1077.

(37) *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CCVII, 938.

(35) *Presse Médicale*, 1932, n° 42.

(36) *Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1930, XXXIV, 367.

On conviendra que l'état anatomique du foie au cours de l'intoxication par l'urane est de première importance.

La question qui se pose, et sur laquelle nous insisterons beaucoup au cours de ce travail, est de savoir si l'urane donne uniquement une néphrite ou s'il provoque en même temps des altérations du parenchyme hépatique.

En d'autres termes, faut-il concevoir le résultat de l'intoxication uranique comme une néphrite pure ou comme une hépato-néphrite ? La question est capitale quand on veut savoir s'il faut rapporter uniquement aux reins tel ou tel symptôme observé au cours des néphrites.

Aussi avons-nous étudié avec soin, sous la direction de M. le Professeur G. Dubreuil, les coupes de foie de nos lapins.

1° INTOXICATION AIGÜE.

Au cours des *intoxications aiguës*, nous n'avons noté par les colorations ordinaires, hémateïne-éosine lente, que très peu de modifications.

La lobulation est très nette. Rien d'anormal n'est observé au niveau des travées de Rémak et des capillaires radiés. Les cellules ont un protoplasma compact. Ça et là, on note de petites zones assez disséminées, dont les cellules sont chargées de deux, trois ou quatre petites vacuoles arrondies, qui n'ont rien de caractéristique par cette méthode. Rares cellules en dégénérescence, noyaux en caryorrhéxis, peu de cellules à noyaux multiples; altérations nucléaires faibles.

2° INTOXICATION CHRONIQUE.

Dans les *intoxications chroniques*, les lésions hépatiques s'avèrent au contraire considérables, frappant l'œil dès l'examen au petit grossissement.

La disposition lobulée est aussi caractéristique que chez le lapin normal. Les espaces de Kiernan sont notamment accentués par une abondance de cellules mononucléées, dont les

unes sont des cellules conjonctives fixes, les autres du type monocytaire, quelques-unes du type plasmocyte.

Les travées de Remak et les capillaires radiés sont nettement reconnaissables.

Les veines sushépatiques et centro-lobulaires ne sont pas entourées de formations fibreuses notables et paraissent normales.

La principale altération porte sur les cellules hépatiques. Ces altérations sont d'ailleurs plus nettes et plus souvent constatées dans les zones périportales que dans les zones sushépatiques.

On trouve au milieu des travées, et même, bouleversant celles-ci, des cellules relativement nombreuses qui se présentent sous plusieurs aspects :

1° Des cellules binucléées et même tri et quadrinucléées, en général assez volumineuses. Leur protoplasma est dense, finement granuleux. Notons qu'il s'agit d'un phénomène normal, mais ici très exagéré. Les noyaux sont à peu près égaux.

2° Des cellules binucléées avec deux noyaux très petits accolés l'un à l'autre, relativement nombreuses. Ce fait montre que le processus de caryodiérèse doit être assez fréquent avec ou sans cytodiérèse consécutive.

3° Des cellules volumineuses, avec un seul noyau, quelquefois deux, très volumineux aussi (deux ou trois fois le diamètre d'un noyau normal). Le protoplasma est finement granuleux. Rien n'indique une dégénérescence de ces éléments.

4° De grosses cellules à protoplasma homogène, avec un ou deux noyaux, quelquefois sains, parfois altérés. Il s'agit manifestement d'éléments en dégénérescence. Ce sont de grosses cellules mononucléées dans le noyau desquelles on constate deux ou trois vacuoles, indice caractéristique de dégénérescence.

5° Des blocs protoplasmiques arrondis, homogènes, présentant des débris chromatiques. Il s'agit de cellules manifestement dégénérées, dégénérescence se rapprochant du type colloïde.

6° Des cellules sphériques, régulières, avec croissant protoplasmique, noyau périphérique; vaste cavité dont la graisse est partie. Ce sont des cellules en dégénérescence graisseuse de taille très variable.

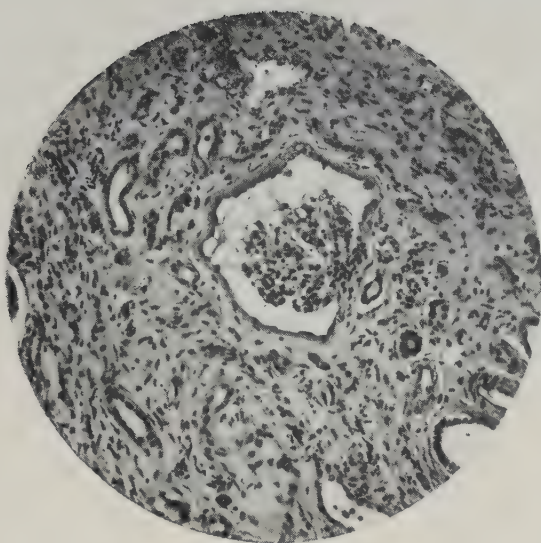
En dehors de ces altérations cellulaires particulières au parenchyme proprement dit, on trouve dans les éléments de soutien de nombreuses cellules du type monocyte qui sont, ou de véritables monocytes, ou de petites cellules mobiles. Certains amas nucléés, à l'extrémité d'une travée de Remak ou dans un recoin capillaire, semblent appartenir à des cellules de Kupffer altérées.

On trouve aussi par endroit de grosses cellules à un ou plusieurs noyaux, à protoplasma plus ou moins vacuolaire, dont la forme sphérique témoigne de la dégénérescence de ces éléments. Parmi ces éléments de soutien, on trouve encore des cellules dont le protoplasma, grossièrement granuleux, permet d'affirmer la disparition prochaine.

En somme, le foie, dans la néphrite chronique, présente des altérations cellulaires, très nettes au niveau du parenchyme, relativement discrètes dans la trame. On constate de très nombreux indices d'altération et de dégénérescence cellulaire, dont la répartition paraît prédominante dans les deux tiers externes du lobule, attaquant plus discrètement la zone péri-sushépatique. Pas plus de signes d'inflammation chronique que chez le lapin normal.

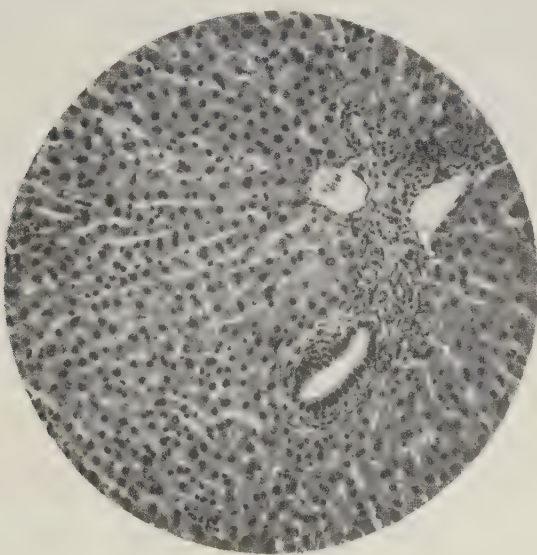
La description ci-dessus se rapporte à un cas d'altération moyenne. Quelquefois (lapin 27-A), l'architecture hépatique et les cellules du parenchyme sont plus fortement bouleversées. Le parenchyme du lobule prend un aspect général spongieux. Les capillaires sont à peu près effacés. Les travées de Remak ne sont plus reconnaissables.

Les cellules hépatiques ont alors un protoplasma spumeux; elles sont gonflées et pleines de liquide. Les noyaux sont très altérés. Un certain nombre est en caryorrhéxis. Les cel-



1. — Rein Gr. : 144. — Lapin 27 A. *Intoxication chronique*, 9 mois.

Sclérose généralisée intertubulaire et périglomérulaire; atrophie de quelques tubes. Epaissement de la capsule de Bowman. Exsudat dans la cavité du corpuscule de Malpighi.



2. — Foie. Gr. : 144. — Lapin 89-7. *Intoxication aiguë*.

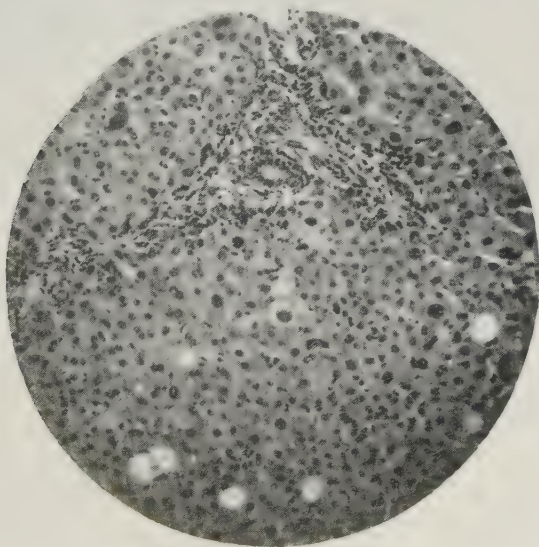
Pas de lésions sérieuses. Légère infiltration leucocytaire de l'espace porte (?).

Traissac.



3. — Foie. Gr. : 43. — Lapin 9 R. *Intoxication chronique 8 mois.*

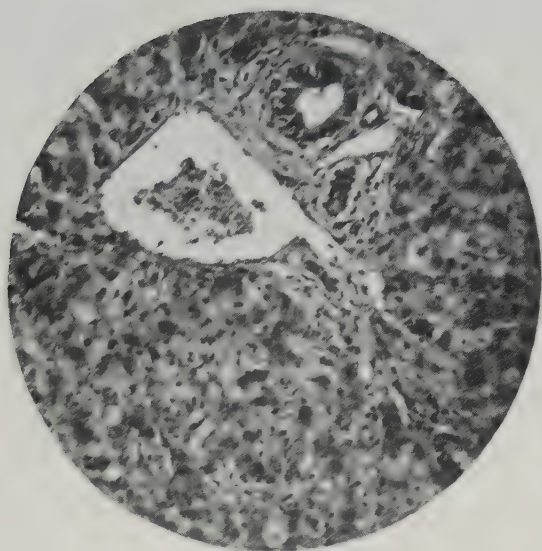
Lésions de dégénérescence des cellules hépatiques, principalement dégénérescence graisseuse assez disséminée.



4. — Foie. Gr. : 144. — Lapin 9 R. *Intoxication chronique 8 mois.*

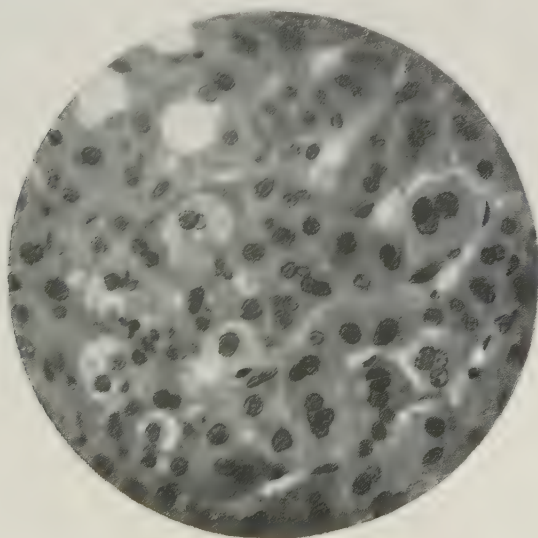
Dégénérescence cellulaire importante qui se manifeste par des noyaux énormes, nombreux, multiples ou atrophiques : quelques cellules globuleuses entièrement vides.

Traissac.



5. — Foie. Gr. : 144. — Lapin 27 A. Intoxication chronique 9 mois.

Lésions graves de presque toutes les cellules hépatiques qui sont claires, à protoplasme spumeux, grossièrement vacuolaire.



6. — Foie. Gr. : 260. — Lapin 9 R. Intoxication chronique 8 mois.

Dégénérescence cellulaire et malformations nucléaires; cellules à noyaux multiples plus ou moins dégénérés. Les espaces clairs représentant des cellules entièrement dégénérées.

lules à plusieurs noyaux ne sont pas rares, mais les noyaux sont chiffonnés et très altérés.

Au milieu de cet ensemble, une minorité de cellules a gardé un protoplasma dense, mais, dans ce cas, les noyaux sont déformés et assez souvent multiples. Enfin, de volumineuses masses protoplasmiques grossièrement granuleuses et habituellement dépourvues de noyaux, sont réparties çà et là, représentant vraisemblablement des groupes de cellules dégénérées.

Le stroma conjonctif et l'endothélium ne semblent pas avoir réagi. Rien d'anormal dans les espaces portes.

Contrairement au premier cas relaté, la zone péri-sushépatique n'est pas épargnée par le processus dégénératif.

En résumé, il peut exister des cas où la dégénérescence apparaît massive, frappant tout le tissu noble hépatique. C'est à peine si l'on trouve çà et là quelques îlots, toujours réduits, de cellules à peu près normales.

On ne saurait trop insister, lorsqu'on pratique une intoxication expérimentale par le nitrate d'urane, sur le fait que, au moins dans les intoxications chroniques suffisamment prolongées, l'atteinte du foie est quasi constante. Il ne s'agit pas de dégénérescence discrète, mais au contraire d'altérations cytologique et architecturale telles qu'elles ne font aucun doute.

A l'encontre de ce qui est signalé par Garnier et Marek, nous n'avons pas constaté de sclérose importante.

C'est la cellule qui est frappée, et, dès lors, l'on conçoit l'importance du facteur hépatique dans les troubles présentés par nos animaux. Nous insistons, une fois encore, sur ce que l'intoxication à l'urane reproduit fidèlement un type d'hépatonéphrite toxique, si souvent rencontré en clinique.

Ce fait confère à l'intoxication uranique un type tout particulier, qu'il faut bien préciser quand on veut discuter de la nature exacte des troubles présentés par nos animaux.

(38) *The Arch. Med. Intern.*, 1912, p. 537.

III. — Autres altérations anatomiques.

Dikson ⁽³⁸⁾ rapporte que Siegel a constaté une certaine hypertrophie du ventricule gauche chez trois chiens qui avaient été soumis à une intoxication par l'urane pendant trois à six semaines. Smith également a trouvé quatre cas d'hypertrophie apparente du cœur sur une série de lapins intoxiqués.

Il est, à la vérité, assez difficile d'affirmer l'hypertrophie du cœur. Le volume de cet organe est assez variable d'un animal à l'autre. Même en comparant le poids du cœur à celui de l'animal, on peut commettre des erreurs d'interprétation, d'autant plus que les animaux sont considérablement amaigris.

Dikson n'a pu relever aucune altération nette du système vasculaire général.

Le Docteur Chailloux ⁽³⁹⁾ a pratiqué l'examen des yeux de lapins intoxiqués chroniques peu de jours avant la mort. Il constata que « les pupilles étaient élargies et réagissaient peu à la lumière » et que, « de plus, les papilles étaient décolorées avec des vaisseaux d'un calibre fort réduit ». Il conclut à « l'atrophie des nerfs optiques, ce qui fut confirmé par l'examen histologique ».

De notre côté, nous avons prié M. le Professeur Beauvieux de bien vouloir examiner les yeux de nos lapins intoxiqués depuis six à huit mois. Pas plus à l'examen ophtalmoscopique que sous le microscope, il n'a été relevé de lésions dignes d'être notées.

J. Verne ⁽⁴⁰⁾ a étudié les lésions histologiques des centres nerveux supérieurs chez des lapins soumis à l'intoxication chronique par l'urane. Par diverses méthodes de coloration

(39) *In* Garnier et Marek, *C. R. Soc. Biol.*, 1931, p. 938.

(40) *Ann. d'Anat. Path.*, 1931, t. VIII, 757.

(Nissl, Weigert, del Rio Hortega, hématoxyline ferrique), cet auteur constate « l'existence de modifications cellulaires au niveau du cortex cérébral et du cortex cérébelleux. Ces modifications sont essentiellement localisées aux cellules pyramidales et aux cellules de Purkinje.

» On constate une chromatolyse plus ou moins accentuée des corps de Nissl. Dans certains éléments, ces corps sont encore reconnaissables, mais ils ont le plus souvent un aspect de lamelles périnucléaires. Dans le plus grand nombre des éléments, la substance chromatique est diffuse, donnant au cytoplasme une coloration uniforme. Quelques cellules pyramidales présentent une rétraction, et l'on trouve à leur contact une ou plusieurs cellules satellites ayant les caractères d'un microphage.

» Les cellules de Purkinje du cervelet montrent fréquemment une rétraction des dendrites, mais l'on ne voit pas à leur contact de cellules satellites. Les cellules radiculaires de la moelle paraissent à peu près normales. Ces variétés de comportement des différentes cellules nerveuses sous l'action d'une substance toxique ont déjà été signalées par Marinesco (plomb, strychnine).

» Comme modification des cellules nerveuses et de leur gaine, on n'observe que quelques fibres dégénérées au niveau des faisceaux pyramidaux.

» Ces observations permettent de conclure que les sels d'urane dans l'intoxication chronique déterminent électivement des lésions des cellules de Purkinje et des cellules pyramidales. Ces lésions sont accompagnées de troubles fonctionnels (troubles de l'équilibre, parésie des membres). »

Enfin, bien qu'il ne s'agisse pas précisément d'anatomie pathologique, nous signalerons dans ce chapitre que Mauriac, Aubel et Aubertin⁽⁴¹⁾ ont étudié la *vitesse des processus*

(41) C. R. Soc. Biol., 1928, XCIX, p. 324.

d'oxydo-réduction pour le rein, le foie et les muscles des lapins intoxiqués. Ils donnent les chiffres suivants :

	TEMPS EN MINUTES :		
	Néphrite aiguë. Moyenne de 12 expér.	Néphrite chronique. Moyenne de 16 expér.	Lapin normal. Moyenne de 16 expér.
Foie.....	8	7	8
Rein.....	18	29	8
Muscle...	30 à 40	30 à 40	40

On voit que la vitesse des processus d'oxydo-réduction est considérablement diminuée pour le rein des animaux néphrétiques, surtout au cours de l'intoxication prolongée. On ne retrouve cette diminution ni pour le foie ni pour le muscle. Ce fait prouve une fois de plus que c'est surtout le rein qui subit l'action du toxique.

Conclusion.

L'administration du nitrate d'urane provoque donc chez l'animal des altérations anatomiques considérables, portant surtout sur le rein, mais aussi sur le foie et les centres nerveux.

Dès maintenant, nous pouvons constater que si l'action toxique porte principalement sur le rein, elle s'exerce aussi dans l'organisme tout entier, et en particulier sur le foie.

Cette étude histologique a donc le mérite d'élargir singulièrement le problème. Peut-être fut-il imprudent de considérer, comme on l'a fait jusqu'à ce jour, l'intoxication uranique simplement comme une néphrite expérimentale. Si le rein, en effet, est principalement atteint, s'il témoigne, par des troubles urinaires faciles à observer, sa souffrance, d'autres organes que lui sont eux aussi touchés.

S'il est difficile de dissocier ce qui revient au foie dans les troubles présentés par nos animaux, il faut cependant se garder de négliger le rôle de la glande hépatique; l'anatomie pathologique nous en fait prévoir toute l'importance.

CHAPITRE III

LE SYNDROME URINAIRE DE L'INTOXICATION PAR LE NITRATE D'URANE

Au cours de l'intoxication par le nitrate d'urane, il se développe chez l'animal un syndrome urinaire que l'on ne peut s'empêcher de rapprocher de celui de la néphrite chez l'homme. Ce qui frappe tout d'abord ce sont les modifications de la diurèse.

I. — Modifications de la diurèse.

Dans l'intoxication aiguë, la quantité d'urine diminue assez rapidement, au point que les analyses deviennent difficiles par insuffisance de liquide. Dans nos recherches sur l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine ⁽¹⁾, nous faisons ingérer par sondage 50 cc. d'eau et obtenions ainsi au bout d'une heure dix une légère diurèse. Dans les derniers jours, malgré l'ingestion d'eau, la quantité d'urine éliminée est quasiment nulle.

A titre d'exemple, le tableau ci-dessous précise par les chiffres cette oligurie.

Jours.	Lapin 1		Lapin 2	
	Urines. 1 h. 40'	Élimination % de P. S. P.	Urines. 1 h. 40'	Élimination % de P. S. P.
1 ^{er} jour...	43 cc.	68	»	67,5
2 ^e jour...	65 cc.	67,3	14 cc.	39
3 ^e jour...	25 cc.	1,	0 cc.	0
4 ^e jour...	10,5	1.16	Mort.	
5 ^e jour...	1,5	0,24		
6 ^e jour...	Mort.			

(1) P. Mauriac et F.-J. Traissac, *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 81.

Toshi Dake⁽²⁾ a montré que la diurèse variait essentiellement selon la dose de poison injectée.

Les intoxications massives, 20 milligrammes par kilo, provoquent une anurie brutale. Avec des doses moins fortes (12 milligrammes par kilo), après une période d'anurie, on voit s'installer une polyurie. On constate également une polyurie, le plus souvent discrète, chez les animaux ayant présenté une néphrite subaiguë, passée par la suite à la *chronicité*.

Bien que, chez le lapin normal, il soit fréquent de constater des variations de débit urinaire souvent importantes, il est indiscutable que l'animal néphrétique présente en général de la polyurie dans les cas d'intoxication chronique et une oligurie dans le cas d'intoxication massive.

L'expérimentation par l'urane a permis de jeter sur la pathogénie des modifications du débit urinaire quelque éclaircissement.

En effet, tout récemment, Lucien Brull et Georges Fanielle⁽³⁾ ont tenté d'apporter un peu de lumière sur ce sujet grâce à leurs magnifiques expériences de circulation croisée.

Trois chiens sont anesthésiés à la chloralose: deux chiens normaux et un chien néphrétique à l'urane. Les reins d'un chien normal sont isolés et leurs vaisseaux mis en anastomose avec les vaisseaux du cou soit d'un chien normal, soit d'un chien néphrétique. De cette façon « les reins au cou » exerceront leur pouvoir sécrétoire à partir d'un sang normal ou d'un sang pathologique.

1° LA POLYURIE.

Dans ces conditions, une fois les multiples causes d'erreur évitées, on constate que le sang d'un chien néphrétique chro-

(2) Toshi Dake, *Mitteilungen über Allg. Path. und Anat.*, 1926, Sendai, Japan.

(3) Brull et Fanielle, *Arch. Intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1932, vol. XLII, fasc. 1.

nique polyurique circulant dans un rein isolé normal provoque une diurèse plus importante que lorsqu'on établit l'anastomose avec les vaisseaux d'un chien normal. A titre d'exemple, voici les résultats typiques d'une expérience empruntée au mémoire de Brull :

DÉBIT URINAIRE EN CC ³ KG. HEURE.				
	Donneur normal.	Donneur néphrétique.	Reins au cou.	
	—	—	—	
Expér. 10.	0,08	2,00	Néphr...	2,90
			Norm...	0,68
			Néphr...	3,70
			Norm...	0,40

Ainsi, les reins d'un animal normal, isolés, branchés sur la circulation d'un animal néphrétique, sécrètent une quantité d'urine supérieure à celle éliminée lorsque ces mêmes reins sont anastomosés avec les vaisseaux d'un animal normal. Ces expériences semblent donc prouver que la *polyurie néphrétique est d'origine sanguine et non rénale*.

Comment expliquer l'influence du sang sur cette diurèse ? Il ne semble pas que la pression sanguine soit en cause. Brull a constaté au cours de ses expériences que le plus souvent la pression sanguine chez le chien normal est supérieure à celle du néphrétique.

Des phénomènes de vaso-dilatation sont surtout à l'origine de l'augmentation du débit urinaire. On peut mesurer ce débit en sectionnant la veine rénale d'un des reins au cou. Le débit de la veine rénale est plus important si le rein reçoit le sang d'un chien néphrétique, même si ce dernier a une pression plus basse que le chien normal.

Il semble que les vaisseaux rénaux se contractent lorsqu'ils sont traversés par le sang du donneur normal et se dilatent lorsqu'ils sont mis en anastomose avec un donneur néphrétique.

Reste à connaître la cause de ces phénomènes vasomoteurs.

Les acides aminés, qui, d'après Frédéricq et Brouha ⁽⁴⁾, ont un certain pouvoir vaso-dilatateur, n'atteignent jamais chez les chiens néphrétiques un taux efficient. Par ailleurs, l'acidose ⁽⁵⁾ dilaterait les vaisseaux; or, l'équilibre acide-base est fortement troublé au cours des néphrites. D'autre part, faut-il songer à des troubles adrénalino-sécrétoires ? Questions fort difficiles à trancher.

Mais ce qui paraît certain, c'est que la vaso-dilatation au niveau du rein ne saurait être seule en jeu. La polyurie, en effet, semble principalement due à l'action des déchets, en particulier de l'urée, retenus dans le sang, qui stimulent directement le pouvoir sécréteur de l'épithélium rénal.

Sur ces points, Brull et Fanielle n'ont fait que confirmer une notion déjà ancienne en montrant que le rapport des débits urinaires du « rein au cou » branché sur un donneur néphrétique et sur un donneur normal était à peu de chose près proportionnel au rapport des azotémies de ces deux donneurs.

2° L'OLIGURIE ET L'ANURIE TERMINALES

L'oligurie semble au contraire indépendante de la composition du sang et due à un facteur purement rénal.

En effet, les causes de la polyurie (vaso-dilatation, rétention uréique, etc.) notées dans la néphrite chronique n'ont fait qu'augmenter d'importance dans les dernières périodes de l'évolution des néphrites chroniques ou des néphrites aiguës. Il semblerait dans ces conditions, au fur et à mesure que la rétention augmente, que la polyurie dût croître parallèlement. Or il n'en est rien.

Aussi, la diminution du débit urinaire a-t-elle été attribuée par Weber ⁽⁶⁾ à des causes anatomiques rénales, en parti-

(4) Fredericq et Brouha, *C. R. Soc. Biol.*, 1923, LXXXIV, p. 383.

(5) Bayliss, *The Vasomotor System*; Londres, Longmans Green, 1923.

(6) *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1911-1912, LXVII, 233.

culier aux lésions tubulaires. D'après cet auteur, l'épithélium tuméfié des tubes oblitérerait mécaniquement le conduit. Cette conception paraît assez osée.

Ghoreyed (7), en effet, a pratiqué des expériences de perfusion de reins qui avaient été rendus néphrétiques soit par un produit à base d'urane, soit par d'autres substances néphrotoxiques dont l'action s'exerce plus spécialement sur les glomérules et les vaisseaux. Or c'est dans le cas où le système circulatoire rénal est altéré, où l'organe oppose à la perfusion une résistance considérable, que l'oligurie est le plus marquée.

L'oligurie serait donc causée surtout par l'état anatomique du rein, qu'il s'agisse soit d'altération du tube, soit d'altération vasculaire.

Brull et Fanielle ont confirmé par leurs expériences de circulation croisée l'importance, sinon le rôle exclusif de l'élément proprement rénal dans l'oligurie. Si, en effet, on place des reins néphrétiques oliguriques isolés au cou d'un donneur normal, la circulation d'un sang normal dans ce rein ne provoque aucune diurèse. *C'est donc l'état anatomique du rein qui est à l'origine de l'oligurie.*

Ainsi, dans la néphrite expérimentale à l'urane, il existe des modifications du débit urinaire : polyurie, oligurie. Ces troubles ressortissent à des causes différentes. Il semble que l'intoxication uranique entraîne des rétentions de produits qui excitent la sécrétion urinaire en agissant soit directement sur le parenchyme rénal, soit sur le débit sanguin par vaso-dilatation; ces facteurs amènent alors une polyurie.

Mais s'il se surajoute des lésions anatomiques rénales trop importantes, en particulier des altérations de l'appareil vasculaire du rein, la sécrétion urinaire tend à se tarir.

La polyurie serait de cause sanguine, l'oligurie d'origine exclusivement rénale.

(7) *Journ. of Exp. Med.*, 1913, XVIII, p. 29.

Ces constatations expérimentales ont leur importance, car ce sont là des phénomènes rencontrés en clinique.

Tels sont, coordonnés, les résultats expérimentaux des recherches sur les modifications de la diurèse au cours de l'intoxication par le nitrate d'urane. Il faut noter que les conclusions des différents auteurs qui se sont occupés de la question concordent assez bien et se complètent les uns les autres.

Il convient cependant de ne pas pousser plus loin la critique des faits. La question, malgré les redites inévitables qu'entraîne cette méthode, sera reprise dans la troisième partie de ce travail.

Il y sera étudié la contribution apportée par ces recherches à la connaissance des modifications de la diurèse au cours des néphrites humaines.

II. — L'action des diurétiques.

L'étude de ces modifications du débit urinaire nous amène à étudier chez nos animaux néphrétiques à l'urane l'action des divers diurétiques employés dans la pharmacopée.

Boycott et Ryffel (8), en étudiant les affinités électives, épithéliales ou vasculaires des différents néphrotoxiques, employèrent divers diurétiques dont l'action leur paraît être soit mécanique, comme une solution salée de chlorure de sodium dite de Ringer, soit circulatoire, comme la caféine. Les animaux intoxiqués à l'urane qui présentent des lésions histologiques uniquement épithéliales répondent mal à ces deux types de diurétiques.

Dans les néphrites aiguës, les diurétiques sont même d'un effet désastreux. Christian (9) écrit que la diurétine n'a aucune action sur la quantité d'urine éliminée et même augmente la rétention azotée.

(8) *Journ. Path. and Bact.*, 1912-1913, XVIII, 458.

(9) *Trans. Assoc. Amer. Physiol.*, 1913, XXVIII, 198.

Walker et Dawson ⁽¹⁰⁾ estiment que ces produits abrègent la survie de l'animal. Ce n'est que dans les néphrites d'intensité moyenne ou chronique que la théobromine et le salicylate de soude augmentent légèrement la diurèse, sans causer de fatigue rénale appréciable.

Pour Fitz ⁽¹¹⁾, l'emploi de la théobromine, du salicylate de soude et de la théocine augmente la diurèse, l'élimination du NaCl et de l'azote, mais n'a aucune action sur l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine. D'après Smille ⁽¹²⁾, les sels de potassium sont toxiques dans les néphrites aiguës.

De nombreux auteurs tentèrent d'agir sur les vaisseaux du rein et contrôlèrent l'effet de différents produits vaso-moteurs par la recherche de la pression sanguine, de l'élimination urinaire et des variations de volume du rein par l'onomètre.

Schlager et Hedinger ⁽¹³⁾, Schlager, Hedinger et Takayasu ⁽¹⁴⁾, Takayasu ⁽¹⁵⁾, et plus tard Mosenthal et Schlager ⁽¹⁶⁾, provoquèrent chez l'animal, grâce à divers néphro-toxiques, des néphrites où les lésions étaient à prédominance soit vasculaire, soit épithéliale.

Ils emploient comme vaso-constricteurs la fumée de tabac, la suffocation, l'adrénaline; comme vaso-dilatateurs, le chlorure de sodium hypertonique et la caféine.

Normalement, les vaso-constricteurs provoquent une augmentation de pression sanguine, une diminution du volume du rein et une réduction de la sécrétion rénale. Les vaso-dilatateurs ont un effet inverse.

Pour les néphrites à type épithélial (urane, bichlorure de mercure, chromate de potassium), les diverses réponses se produisent normalement au début. Ce n'est qu'assez tard

(10) *Arch. Int. Med.*, 1913, XII, 171.

(11) *Arch. Int. Med.*, 1914, XIII, 945.

(12) *Arch. Int. Med.*, 1915, XVI, 330.

(13) *Deutsch Arch. f. Klin. Med.*, 1907, XC, 1.

(14) *Deutsch Arch. f. Klin. Med.*, 1907, XCI, 59.

(15) *Deutsch Arch. f. Klin. Med.*, 1907, XCII, 137.

(16) *Deutsch Arch. f. Klin. Med.*, 1913, CXI, 217.

que la vaso-dilatation s'opère mal. Des examens histologiques témoignent que le système vasculaire et glomérulaire demeure intact tant que la réponse est normale. Dans les derniers jours, lorsque la réponse est nulle, des lésions glomérulaires s'ajoutent aux lésions de l'épithélium des tubes.

Dans les néphrites à type vasculaire, contrôlées histologiquement (arsenic, cantharide, toxine diphtérique), la réponse diminue au contraire avec rapidité. Au bout de quelques heures, l'anurie est complète.

Cette classification des néphrites en néphrites vasculaires et néphrites épithéliales, avec réponses différentes aux excitations vaso-motrices, fut confirmée ultérieurement par Théohari et Giuréa⁽¹⁷⁾, von Monakow⁽¹⁸⁾, Pearce, Hill et Eisembrey⁽¹⁹⁾.

Par contre, sans nier que les produits excitants de la vasomotricité opèrent sur la tension artérielle et la circulation rénale, des effets différents selon que le système circulatoire rénal est plus ou moins altéré, Mac Nider^(20 à 25) trouve que le rôle de l'épithélium tubulaire reste capital quand il s'agit de la diurèse. Grâce à divers anesthésiques toxiques, Mac Nider a pu observer des cas où seul l'état anatomique de l'épithélium tubulaire commandait l'importance du débit urinaire. Il serait téméraire, d'après lui, de distinguer deux types bien tranchés de néphrites, l'une vasculaire et l'autre épithéliale (type uranique), cette dernière répondant seule par la diurèse aux vaso-dilatateurs. Souvent, « le facteur déterminant du pouvoir des animaux à sécréter l'urine et à répondre aux solutions diurétiques est le degré d'intégrité

(17) *Journ. Phys. Path.*, 1910, XII, 484.

(18) *Deutsch Arch. f. Klin. Med.*, 1911, CII, 248.

(19) *Journ. of Exp. Med.*, 1910, XII, 196.

(20) *Journ. Pharm. Exp. Therap.*, 1912, III, 423.

(21) *Journ. Pharm. Exp. Therap.*, 1913, IV, 491.

(22) *Journ. Pharm. Exp. Therap.*, 1914, IV, 126.

(23) *Journ. Med. Research*, 1916, XXXIV, 177.

(24) *Journ. Med. Research*, 1916, XXXIV, 199.

(25) *Journ. Med. Research*, 1913, XXIII, 403.

de l'épithélium rénal et non le degré de la réponse vasculaire de la part des vaisseaux du rein » (26).

Quoi qu'il en soit du rôle des différents éléments du tube urinaire dans l'élimination de l'eau, le nitrate d'urane à dose importante provoque bien une oligurie. Mais cette oligurie est moins rapide que si l'on emploie des toxiques dits de type vasculaire, comme l'arsenic, la cantharide ou la toxine diphtérique.

Si dans la néphrite aiguë à l'urane, où les lésions sont surtout épithéliales, les diurétiques du genre théobromine et sel de potasse ont une action néfaste, les diurétiques vasculaires du type caféine agissent assez favorablement, et cet effet persiste plus longtemps que dans les néphrites où les lésions vasculaires sont prédominantes d'emblée.

Dans la néphrite chronique, Christian (27) n'a pu noter, sous l'effet des divers diurétiques, que de très légères modifications du débit urinaire, n'amenant pas d'ailleurs toujours un changement notable des rétentions sanguines.

Cette revue générale des modifications du débit urinaire et de la valeur des diurétiques nous apporte d'utiles enseignements. Elle montre le rôle de la défense de la polyurie provoquée par les modifications humorales et circulatoires. L'oligurie, d'autre part, d'origine rénale, obéit mal aux diurétiques divers qui prétendent agir, soit sur l'épithélium lui-même, soit sur la circulation rénale.

Dans ce cas, les diurétiques, quand ils ne sont pas nocifs, sont le plus souvent inefficaces.

On ne saurait trop insister, d'accord avec les principes cliniques, sur les dangers d'une médication diurétique intempestive, en particulier de la théobromine, dans les périodes aiguës des néphrites. Comme chez nos lapins, une telle thérapeutique peut chez l'homme produire des désastres.

(26) Mac Nider, *Exp. Neph.*; *Physiol. Rev.*, 1924, t. IV, p. 593.

(27) *Loc. cit.*

III. — Cytologie des urines.

L'examen microscopique du culot de centrifugation des urines permet de noter la présence de *globules rouges*. Un fait remarquable : on trouve relativement peu de *cylindres* et cela semble assez paradoxal quand on considère sur une préparation histologique le nombre de tubes collecteurs oblitérés par des cylindres hyalins et épithéliaux. Dikson a été frappé par la même constatation; il indique que ses recherches furent plus heureuses lorsqu'il prélevait par ponction, immédiatement après la mort, l'urine dans la vessie des lapins. Peut-être les cylindres se détruisent-ils dans la vessie.

Christian⁽²⁸⁾, avec Smith, a étudié en 1908 la formation des cylindres chez l'animal néphrétique aigu par l'urane. Tous les cylindres sont composés de substance provenant de l'épithélium tubulaire; le cylindre granuleux serait une formation plus jeune que le cylindre hyalin.

Gross et Genk⁽²⁹⁾ ont provoqué au moyen de l'acétate d'urane l'apparition de corps biréfringents dans l'urine.

IV. — L'albuminurie.

L'albuminurie constitue un des premiers symptômes de l'intoxication uranique. « Jamais massive, elle évolue autour de 0 g. 50 aussi bien dans la néphrite aiguë que dans la néphrite chronique » (P. Mauriac). Exceptionnellement, elle peut s'élever à 2 g. 50 et 3 grammes.

Garnier, Schulmann et Marek⁽³⁰⁾ ont noté que la concentration de l'albumine dans les urines de ces animaux oliguriques pouvait atteindre 0 g. 042 pour 10 cc.

Kellaway, Davies et Williams⁽³¹⁾ ont tenté de différencier plusieurs albumines urinaires chez les lapins néphrétiques à l'urane grâce à la méthode des antigènes. Quoique l'on puisse

(28) Christian, *Boston Med. and Surg. Journ.*, 1908, CLVIII, 696.

(29) Gross, *Deutsch Arch. f. Klin. Med.*, t. CXXXIII, p. 9, 1920.

(30) *C. R. Soc. Biol.*, 1928, p. 283.

(31) *Austr. J. Exp. Biol. and Med. Sc.*, 1923, II, 139.

penser de la valeur de ce mode de recherche, les auteurs ont dit trouver dans l'urine des albumines plasmatiques et des protéines autres que celle du sang.

Garnier, Schulmann et Marek ⁽³²⁾ font observer que l'albumine urinaire n'évolue nullement comme les autres signes d'insuffisance rénale.

En étudiant l'accoutumance des lapins, les auteurs signalent que chez l'animal préparé les injections d'urane ne provoquent plus d'hyperazotémie, tandis que l'albuminurie (comme d'ailleurs la glycosurie) s'élève à chaque intoxication. L'accoutumance ne serait donc que partielle et le processus qui est à l'origine de l'albuminurie semble de ce fait échapper à toute protection.

De leur côté, Brull et Fanielle ont utilisé leur méthode de circulation croisée pour rechercher le rôle du rein dans l'albuminurie.

Ces auteurs ont constaté que lorsque le sang d'un donneur néphrétique albuminurique circulait dans un rein normal, l'urine émise par ce dernier ne *contenait pas d'albumine*.

Voici quelques chiffres qui aideront à comprendre ces expériences :

No de l'expér.	Durée.	Donneur.	Albumine	
			Urine du donneur.	Urines du rein au cou.
6.....	60'	Normal.	traces.	0
	65'	Néphrét.	8,75	0
	60'	Normal.	traces.	0
	25'	Néphrét.	8,75	0
	40'	Normal.	traces.	0
12.....	43'	Normal.	0	0
	42'	Néphrét.	2,75	0
	42'	Normal.	0	0
	42'	Néphrét.	2,75	0
	60'	Normal.	1,60	0
	18'	Néphrét.	5	0
	20'	Normal.	1,60	0
	10'	Néphrét.	5	0

Par ce tableau on voit nettement qu'un rein normal isolé,

(32) C. R. Soc. Biol., 1925, XCIII, 600.

branché sur un donneur albuminurique, ne présente pas d'albuminurie.

Il s'ensuit que l'on doit considérer l'albuminurie des néphrites à l'urane comme une albuminurie *d'origine rénale*.

Il est regrettable que Brull et Fanielle n'aient pas fait la contre-partie de leur expérience en établissant une circulation croisée d'un donneur normal avec des reins néphrétiques. Peut être aurait-on pu ainsi établir si le rein uranique, lorsqu'il reçoit du sang normal, excrète de l'albumine.

Castaigne, Rathery et Chiray⁽³³⁻³⁴⁾ ont étudié sur le chien l'albuminurie qui succède à une injection de blanc d'œuf. Pour que l'albumine apparaisse dans l'urine, il faut injecter une dose considérable de blanc d'œuf, 10 cc. au moins. Les doses moindres, 1 cc. par exemple, ne produisent aucun effet. Mais si, avant l'expérience, on provoque grâce au sel d'urane une lésion légère du rein, l'albuminurie apparaît lorsqu'on injecte 1 cc. de blanc d'œuf.

Il semble donc que l'altération du parenchyme rénal facilite grandement l'apparition expérimentale de l'albumine dans les reins.

Ici encore, dans ce chapitre, nous nous bornons à énumérer des faits expérimentaux. Ultérieurement, nous aurons à revenir sur ce sujet pour tenter de préciser la pathogénie de l'albuminurie au cours de la néphrite humaine. Alors, les recherches ci-dessus rapportées serviront de base à la discussion, qui se trouvera de ce fait libérée des détails expérimentaux supposés connus.

(33) Castaigne et Rathery. L'albuminurie provoquée par l'absorption de blanc d'œuf, *Soc. Méd. Fr.*, n° 5, 15 mai 1910.

(34) M. Chiray, *Des effets produits sur l'organisme par l'introduction de quelques albumines hétérogènes*, Thèse Paris, 1906.

V. — L'excrétion des corps azotés.

Au cours de l'intoxication aiguë, l'excrétion de l'azote urinaire est nettement diminuée (Siegel) ⁽³⁵⁾, tandis qu'inversement s'installe une rétention azotée sanguine. Dans l'intoxication chronique, au contraire, l'élimination de l'urée ne paraît être troublée qu'à la période tout à fait terminale de la maladie. L'hypoazoturie ne s'installe que dans les derniers jours, assez brusquement, en même temps que l'oligurie.

Le Professeur Delaunay et Mlle Pipat ⁽³⁶⁾ ont étudié avec précision l'excrétion azotée des lapins normaux et des lapins néphrétiques par une intoxication à l'urane.

Ces auteurs trouvent une diminution de l'excrétion de *l'azote total* et de *l'urée* au cours de la crise aiguë.

L'amino-acidurie s'élève, par contre, avec le degré d'intoxication, pour décroître progressivement à mesure que l'animal semble s'améliorer. M. Delaunay et Mlle Pipat ont constaté que leurs lapins avaient des réactions différentes. C'est ainsi que le lapin 4 s'est caractérisé par son hyper-amino-acidurie, alors que le lapin 5 a surtout présenté de l'hyperammoniurie. Il y aurait une sorte de balancement dû à un trouble de l'uréogénèse hépatique plus qu'à un trouble proprement rénal.

L'élimination de *l'azote ammoniacal* suit une évolution analogue à celle de l'amino-acidurie. Le maximum de l'excrétion coïncide avec le minimum d'élimination de l'azote total. L'ammoniurie du lapin 4, qui était de 2 mg. 7 au début, s'élève le cinquième jour à 58 milligrammes, pour décroître ensuite progressivement.

Cette courbe d'ailleurs est parallèle à celle de l'albumine et du glucose urinaire. L'étude du coefficient ammoniacal donne des indications du même ordre.

Voici d'ailleurs les chiffres fournis par M. Delaunay et Mlle Pipat. Ils fixent avec précision le degré de variation des éliminations azotées.

(35) *Zeitschr. Exp. Path. u. Therap.*, 109, IV, 561.

(36) Thèse Bordeaux, 1929.

Volume des 24 heures en cc.	pH	N. Total en mg. par 24 h.	N. (Urée) en mg. par 24 h.	N. (NH ₃) en mg. par 24 h.	N. (NH ₂) en mg. par 24 h.	Rapports %				OBSERVATIONS			
						N. (Urée).		N. (NH ₃).		N. (NH ₂).		Albumine.	Glucose.
						N. T.		N. T.		N. T.			
Lapin IV (3 kil. 273). — Injection sous-cutanée de 10 milligrammes de nitrate d'urane.													
258	8,3	884	611	2,70	43,34	69,1		0,30		0,90		0,30	
95	8,9	262	474	5,41	29,07	66,4		2,06		41,09		1,35	
123	8,3	537	307	7,50	82,50	57,1		4,39		45,36		9,00	0,50
66	8,2	268	471	4,78	34,84	63,07		0,66		43,00		6,12	40,50
108	8,6	405	226	58,32	42,12	53,8		14,40		40,40		3,75	7,70
220	8,60	739	598	29,04	49,80	80,9		3,92		2,67		0,40	2,40
232	8,3	988	835	42,52	20,88	84,5		4,26		2,11		0,52	traces
92	8,2	824	656	8,00	44,35	79,6		0,97		4,74		0,22	traces
76	7,9	812	753	2,28	9,12	82,5		0,25		4,00		0,15	
Moyenne.	8,3	646	481	44,17	32,89	74,4		2,19		5,06			
Lapin V (4 kil., 975). — Injection sous-cutanée de 10 milligrammes de nitrate d'urane.													
275	8,0	4441	855	49,8	7,22	74,9		4,73		0,63		0,71	2
400	7,9	924	724	57,6	58,30	78,3		6,23		6,36		0,44	2,30
210	8,2	875	728	42,8	24,00	83,2		4,89		2,74		1,01	traces
366	7,9	4281	951	407,6	52,70	74,2		8,39		4,11		2,28	traces
154	7,6	415	143	138,6	41,58	54,4		33,39		10,00		0,50	0
254	8,5	462	121	140,2	38,10	26,1		30,34		8,24		0,08	0
202	8,7	298	421	63,0	42,12	40,6		21,14		4,06		0,16	0
112	9,0	514	377	8,7	9,40	73,3		1,69		1,82			
Moyenne.	8,2	738	502	72,3	30,49	68,0		9,95		4,12			

Prybil (37), lui aussi, constate que l'azote uréique diminue et que l'azote ammoniacal, par contre, augmente jusqu'à atteindre vingt fois la valeur normale. Mais la diminution de l'azote uréique ne coïncide pas exactement avec l'augmentation de l'azote ammoniacal.

Nuzum et Rothschild (38) insistent également sur l'importance de l'augmentation de l'ammoniurie.

Nous nous sommes attachés plus particulièrement à étudier sous la direction de M. le Professeur Mauriac les modifications du *coefficient de Maillard*, dit d'imperfection uréogénique.

Ce coefficient, $\frac{\text{azote ammoniacal}}{\text{azote ammoniacal} + \text{azote uréique}}$ se trouve chez le lapin normal d'une valeur voisine de 0,01 (38 bis). Au cours de l'intoxication uranique, ce coefficient est *nettement augmenté*.

Dans la *néphrite aiguë*, avec alimentation ordinaire (légumes verts et son), le coefficient de Maillard s'élève au fur et à mesure de l'aggravation de la néphrite.

C'est ainsi que le coefficient de Maillard, chez :

- le lapin 89-7, néphrétique aigu, passe de 1,86 à 30 en trois jours;
- le lapin 89,4, néphrétique aigu, passe de 1,5 à 28 en trois jours;
- le lapin 89-19, néphrite subaiguë prolongée, tendant à la chronicité, passe de 0,9 à 30 pour redescendre ensuite à 10;
- le lapin 89-21, passe de 1,2 à 9;
- le lapin 89-22, néphrite aiguë, passe de 0,8 à 19.

Au cours de la *néphrite chronique*, nous avons montré avec le Professeur Mauriac (39) que le coefficient de Maillard est

(37) *C. R. Soc. Biol.*, 1929, CI, 402.

(38) *Arch. of Int. Med.*, 1923, XXXI, 894.

(38 bis) Suivant l'usage, il ne sera donné dans la suite du texte que le dernier chiffre du coefficient.

(39) *Loc. cit.*

également augmenté; on le voit s'élever aux environs de 16 et 17.

Génaud⁽⁴⁰⁾ a retrouvé les mêmes modifications de coefficient de Maillard chez le chien, où il s'élève normalement aux environs de 6.

Voici les chiffres qu'il fournit :

Normal.	Néphrétique.
7,5	9,9
6,4	14
5	10,1

Nous aurons à revenir sur la signification de l'élévation du coefficient de Maillard et des troubles de l'élimination azotée quand nous aurons à envisager le rôle du foie au cours de l'intoxication uranique.

Mais dès à présent il faut signaler que Pribyl⁽⁴¹⁾, ayant constaté que la diminution de l'azote uréique dans les urines ne coïncide pas exactement avec l'augmentation de l'azote ammoniacal, pense que l'abaissement de l'urée ne peut être attribué à l'altération de la synthèse de ce corps et que l'augmentation de l'azote ammoniacal dans l'urine doit être considérée comme une fonction régulatrice de l'organisme, par laquelle celui-ci s'efforce de réaliser l'équilibre acide-base.

A l'appui de sa conception, Pribyl note qu'il n'y a aucune augmentation d'ammoniaque dans le sang. Dans ces conditions, ce corps prendrait naissance au niveau du rein. Ce ne serait là, chez le lapin, qu'une confirmation de la théorie de Nash et Benedict, qui établit chez l'homme que l'ammoniaque peut se former au niveau du rein afin d'économiser la réserve alcaline du sang.

Nous pensons cependant, avec le Professeur Delaunay et Mlle Pipat, que cette conception est difficile à admettre chez le lapin. Normalement, en effet, le lapin ne sécrète pas d'ammoniaque. Il faudrait que le rein lésé par l'urane, insuf-

(40) *C. R. Soc. Biol.*, 1930, I, CIV, p. 548-550.

(41) *Loc. cit.*

fisant dans ses fonctions, acquière cette nouvelle propriété de former l'ammoniaque. L'alimentation normale du lapin fournit à l'animal assez d'alcalis pour maintenir l'équilibre acide-base sans faire intervenir un rein malade, fonctionnellement déficient, dans la formation d'ammoniaque à son niveau.

Ces faits et ces discussions soulèvent, on le voit, tout le problème du métabolisme azoté. Le rein et le foie y jouent un rôle qu'il nous faudra tenter d'apprécier ultérieurement.

Quoi qu'il en soit, au cours de l'intoxication uranique, nous constatons chez nos animaux, comme chez l'homme néphrétique, que l'élimination azotée est foncièrement troublée. Le rein excrète moins d'urée et laisse apparaître dans l'urine des produits azotés anormaux ou en quantité anormale, produits azotés imparfaitement dégradés, témoignant d'une insuffisance d'élimination et d'un trouble profond du métabolisme azoté.

VI. — La glycosurie uranique.

La glycosurie apparaît habituellement au cours de l'intoxication par l'urane. Ce fait avait déjà frappé Leconte ⁽⁴²⁾ dès 1854. Le sucre peut être exceptionnellement très abondant dans les urines, pouvant chez le chien dépasser 20 grammes.

L'interprétation de ce phénomène a suscité plusieurs travaux importants où le métabolisme du sucre a été mis en question.

Un fait capital a frappé les différents observateurs qui se sont occupés de la question : *la glycosurie, souvent importante, ne s'accompagne pas d'hyperglycémie*; on note même, surtout dans la période agonique, une certaine hypoglycémie.

Dans ces conditions, Lépine et Boulud ⁽⁴³⁾, en 1904, purent parler d'une glycosurie de type phlorhydrique.

(42) *Gaz. Méd. Paris*, 1854, t. IX, 488.

(43) *Rev. de Méd.*, 1904, XXIV, 1.

En 1927, avec le Professeur Mauriac, nous avons pratiqué sur des lapins normaux et néphrétiques l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée.

On fait ingérer à des lapins 10 grammes de glucose dans 50 cc. d'eau. On active la diurèse en faisant absorber de l'eau pure au cours de l'expérience.

Chez le lapin normal, la glycémie s'élève à 2 g. 85; ce maximum est atteint en trois heures; la réaction est d'une durée d'environ cinq heures; la glycosurie est faible.

Chez le lapin néphrétique, la glycémie est plus prononcée (3 g. 32, 4 g. 40); le maximum est plus rapidement atteint en une heure, une heure et demie; la durée de la réaction semble plus brève, la glycosurie est plus importante.

Voici les chiffres obtenus :

Heures.	Lapin normal		Lapin néphrétique chronique n° 1		Lapin néphrétique chronique n° 2	
	Sucre urinaire.	Sucre sanguin.	Sucre urinaire.	Sucre sanguin.	Sucre urinaire.	Sucre sanguin.
Avant l'ex- périence.	0	1,32	4,09 (en 24 h.)	1	0,48 (en 24 h.)	1,33
30 minutes.	»	2,10	»	2,50	»	2,04
1 heure....	»	2,47	0,33	3,32	0,40	3,47
1 h. 30....	»	2,46	»	3,32	»	4,40
2 heures...	»	2,61	»	2,58	»	4,40
2 h. 30....	»	2,84	»	1,21	»	3,08
3 heures...	0,51	2,78	1,03	1,21	0,92	2,95
3 h. 30....	»	2	»	1	»	2
4 heures...	»	1,79	0,18	1	»	1,66
4 h. 30....	»	1,36	»	1	»	,25
5 heures...	»	1,30	0,18	1	0,49	1,37
7 heures...	0,098	»	0,46	»	0,47	»
Total des						
24 heures..	0,748		3,07		3,73	

De ces expériences, nous avons pu conclure :

« 1° Etant donné, avant toute injection de sucre, le faible degré de glycémie par rapport à la glycosurie, il y a chez nos lapins néphrétiques un abaissement du seuil d'élimination du glucose, donc *diabète rénal*.

» 2° L'exagération de la glycémie au cours de l'hypergly-

cémie provoquée prouve que le sucre n'est pas retenu et fixé par le foie. La rapidité avec laquelle l'acmé a été atteint est en accord avec cette hypothèse. »

Dans ces conditions, on peut penser que chez nos lapins néphrétiques à l'urane présentant une glycosurie il y a à l'origine de ce diabète deux éléments :

un élément rénal : abaissement du seuil;

un élément hépatique : défaut de fixation du sucre au niveau du foie.

Mais il est fort difficile de fixer quant à ces deux facteurs, rein et foie, leur importance respective dans la production de la glycosurie.

Frank ⁽⁴⁴⁾, en 1931, a confirmé les caractères de cette glycosurie sans hyperglycémie chez l'animal intoxiqué à l'urane.

Par ailleurs, ces différents travaux ont été repris par Brull, Compère et Fanielle dans le but de fixer la nature exacte de ce diabète et ses rapports avec le diabète phloridzique. Brull et Compère ⁽⁴⁵⁾ se sont demandé si le fait de constater une glycosurie abondante en même temps qu'une glycémie normale pouvait à lui seul caractériser le diabète rénal phloridzique. N'y a-t-il pas dans ce cas transformation du glucose sanguin, qui, modifié chimiquement et physiquement par l'effet de la phlorhydzone, est de ce fait, excrété sous cette nouvelle forme sans que l'on ait à faire intervenir une lésion rénale?

Or ces deux auteurs ont montré par leurs expériences de circulation croisée qu'un rein normal branché sur un chien rendu glycosurique par la phloridzine urinait du sucre. Ces faits poussent à croire que le diabète phloridzique n'est pas à proprement parler un diabète rénal, puisqu'il apparaît

(44) *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1931, LXXII, 385.

(45) *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CVII, 249.

avec un rein normal, mais un diabète dû à une modification du sang.

En est-il de même du diabète uranique? Brull et Fanielle anastomosent les vaisseaux d'un rein normal aux vaisseaux du cou d'un donneur néphrétique glycosurique. Dans ces conditions, les résultats s'opposent aux précédents; le rein au cou n'excrète pas plus de sucre que n'en excrète normalement un chien, tandis que le donneur néphrétique, avec lequel il est en circulation croisée, présente une glycosurie importante.

Voici quelques chiffres empruntés à ces auteurs :

N°	Durée.	Donneur			Rein au cou
		État.	Glycémie.	Glycosurie.	Glycosurie.
				P. 1.000	P. 1.000
5....	60'	Normal.	0,86	5,85	2,35
	78'	Néphrét.	1,10	19,26	1,50
	70'	Normal.	0,86	5,85	2,20
10....	60'	Néphrét.	1,25	21,30	1,27
	60'	Normal.	0,90	3,00	7,50
	20'	Néphrét.	1,25	21,30	0,98
	10'	Normal.	0,90	3,00	4,05
14....	60'	Normal.	»	3,40	0,10
	18'	Néphrét.	»	20,10	0
	37'	Normal.	»	3,40	0
	13'	Néphrét.	»	21,00	0

Ainsi, lorsque le sang d'un chien rendu par l'urane néphrétique glycosurique circule dans un rein normal, ce dernier n'élimine pas plus de sucre que s'il était branché sur un donneur normal. Le plus souvent même, il en urine moins. Cette expérience prouve donc que le *diabète uranique est proprement un diabète rénal*, car si le rein est normal, il n'y a pas de glycosurie exagérée; la glycosurie, dans l'intoxication par le nitrate d'urane, est due à une lésion rénale.

Le diabète uranique s'oppose au diabète phloridzique, car, par la circulation croisée, Brull et Compère ont montré que dans le diabète phloridzique c'était le sang et non le rein qui se trouvait à l'origine de la glycosurie.

Par ailleurs, ces expériences semblent montrer que le foie, quel que soit son trouble fonctionnel, ne joue dans la glycosurie uranique qu'un rôle secondaire, puisque sur un rein normal le sang d'un néphrétique glycosurique ne provoque pas de glycosurie notable.

Il faut noter enfin que Garnier et Marek, dans leur étude sur l'accoutumance au cours de l'intoxication à l'urane, ont montré que la glycosurie s'élevait à chaque administration de toxique, s'opposant ainsi à l'azotémie, qui restait immuable.

Faut-il arguer de ce fait pour donner à cette glycosurie une pathogénie extrarénale?

Ainsi la néphrite expérimentale à l'urane nous permet d'étudier la glycosurie des néphrétiques. Si le foie, troublé dans ses fonctions, peut concourir à la glycosurie, il semble que la lésion rénale soit nécessaire à l'apparition du sucre dans les urines. D'autre part, bien que la glycosurie uranique ne s'accompagne pas d'une glycémie proportionnelle, ce diabète ne s'apparente nullement à la glycosurie phloridzique. Cette dernière est causée par des modifications sanguines; le rein est intact. Au contraire, dans l'intoxication par l'urane, quelles que soient les modifications du sang, c'est la lésion rénale qui commande la glycosurie.

Cette discussion, on le voit, en dissociant la pathogénie des diverses glycosuries rénales, éclaire, au moins en partie, cette question si confuse.

VII. — Autres éliminations.

L'élimination du chlore peut être diminuée, mais à un degré parfois insignifiant. Nuzum et Rotschild ⁽⁴⁶⁾ constatent

(46) *Arch. Int. Med.*, 1923, XXI, 894.

l'apparition précoce de l'acétone et de l'acide diacétique en relation avec des phénomènes d'acidose.

Kraus⁽⁴⁷⁾ rapporte que dans une atteinte aiguë à l'urane la *créatinine* était diminuée. En général, on note peu de variations dans l'excrétion de ce produit, ainsi que celle de l'acide urique. La créatinine en injection provoquerait une diminution de la diurèse, précipitant ainsi la mort des animaux.

D'après Pribyl⁽⁴⁸⁾, le bilan du *calcium* est positif chez les lapins néphrétiques tout au commencement de la maladie. C'est seulement lorsque la néphrite est avancée et que les animaux s'alimentent insuffisamment que le bilan du calcium devient négatif, surtout du fait de la plus forte excrétion intestinale du calcium. L'excrétion du calcium par l'urine ne varie pas.

Les *acides organiques* augmentent nettement au cours de l'intoxication (Mauriac et Servantie)⁽⁴⁹⁾. Nuzum et Rothschild citent un cas où les acides organiques passent de 216 à 480 degrés. Il est à noter cependant que si l'acidité de l'urine évolue dans le même sens que l'acidose, elle ne peut constituer un test suffisamment précis pour apprécier l'importance du trouble acide-base.

VIII. — Élimination provoquée de la phénol-sulfone-phtaléine.

En 1911, Einsenbrey⁽⁵⁰⁾ publie les premières notes sur l'élimination de P.-S.-P. chez les animaux intoxiqués. Chez eux, l'élimination, après avoir augmenté temporairement et d'une manière discrète, présente une diminution progressive.

Fitz⁽⁵¹⁾, Christian⁽⁵²⁾, font la même constatation et mon-

(47) *Arch. Int. Med.*, 1913, XI, 613.

(48) *Loc. cit.*

(49) *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CV, p. 921.

(50) *Journ. Exp. Med.*, 1911, XIV, 462.

(51) *Arch. Int. Med.*, 1914, XIII, 945.

(52) *Arch. Int. Med.*, 1914, XIV, 827.

trent que l'élimination de la P.-S.-P. n'est pas influencée chez les animaux néphrétiques par des diurétiques, même si ces derniers provoquent une certaine diurèse. Plus tard, en 1915, Quinby et Fitz⁽³³⁾ provoquent une atteinte unilatérale en injectant le poison dans l'artère rénale. Au niveau du rein lésé, l'élimination du colorant est réduite dans des proportions considérables et très rapidement. Pour ces auteurs, ainsi que pour Frothingham, Folin et Dennis⁽³⁴⁾, Karsner⁽³⁵⁾, la P.-S.-P. peut être considérée comme un test fidèle du trouble fonctionnel rénal, au même titre que la rétention azotée.

En 1927, avec le Professeur Mauriac⁽³⁶⁾, nous avons confirmé et complété les recherches ci-dessus.

Après avoir sondé l'animal à jeun depuis douze heures et recueilli son urine, on injecte 1 cc. d'une solution de P.-S.-P. à 6 milligrammes par centimètre cube. On fait aussitôt ingérer par sondage gastrique 50 cc. d'eau pure. Un nouveau sondage vésical est pratiqué au bout d'une heure dix minutes.

L'appréciation de l'élimination est faite suivant la technique ordinaire.

Chez les lapins normaux, les chiffres obtenus sont de 67,5 p. 100, 67,3 p. 100, 68 p. 100.

Chez les lapins qui ont subi une *intoxication aiguë*, on constate des troubles considérables de l'élimination de la P.-S.-P. Voici les chiffres obtenus chez deux animaux qui recevaient tous les jours 7 milligrammes de nitrate d'urane en injections sous-cutanées :

(33) *Arch. Int. Med.*, 1915, XV, 524.

(34) *Arch. Int. Med.*, 1913, XII, 243.

(35) *Journ. Exp. Med.*, 1914, XIX, 239.

(36) *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, 81.

Jours.	Lapin n° 1.		Lapin n° 2.	
	Urine cc ³ .	P. S. P. %	Urine cc ³ .	P. S. P. %
1.....	43	68	»	67,5
2.....	65	67,3	14	39
3.....	25	1,35	0	0
4.....	10,5	1,16	Mort.	
5.....	1,5	0,24		
6.....	Mort.			

Il y a donc imperméabilité rénale à la P.-S.-P.; ce phénomène est brusque et très marqué; il apparaît dès le deuxième ou le troisième jour.

La diminution de l'élimination du colorant évolue parallèlement à l'azotémie.

Quelquefois, la diminution de l'élimination de P.-S.-P. est plus précoce et plus rapide que l'augmentation de l'azotémie.

Depuis cette communication, nous avons confirmé ces faits au cours de nombreuses expériences. En outre, si l'animal, résistant aux premières injections, recouvre en partie ses fonctions rénales, c'est encore la meilleure élimination de la P.-S.-P. qui est le premier signe de cette amélioration (lapin 89-49). (Voir tableau page 71.)

De même dans l'*intoxication chronique*, l'élimination de la P.-S.-P. est fortement diminuée. Voici, à titre d'exemple, quelques chiffres que nous avons trouvés sur des lapins néphrétiques depuis quatre à six mois.

Lapin.	Volume d'urine cc ³ émise en 1 h. 10'	P. S. P. %
5.....	55 cc ³	3,2
22.....	27 »	4,2
32.....	70 »	5
24-A	58 »	4,5
25-A	31 »	4,5

Mais, contrairement à ce que nous avons constaté dans les néphrites aiguës, où la diminution de la P.-S.-P. évolue parallèlement à l'azotémie, *dans les néphrites chroniques on peut*

Lapin : N°	89-7				89-19				89-21				89-22			
	Choux et son.				Légumes verts et son.				Légumes verts et son.				Légumes verts et son.			
Régime :																
Jours	Doses urane en mmg.	Urée sanguine.	P. S. P.		Doses.	Urée sanguine.	P. S. P.		Doses.	Urée sanguine.	P. S. P.		Doses.	Urée sanguine.	P. S. P.	
1	—	0,35	82 %		—	0,48	80 %		0	0,39	83 %		0	0,23	76 %	
2	0,5				4,5				0,5				0,5			
3	1	0,23	66 %		1	0,77	66 %		0,5	0,54	68 %		0,5	0,46		
4	4,5				4,5				0,5				0,5			
5	—	0,61	34 %		4,5	0,23			0,5	0,46	2,5 %		0,5	0,20	18 %	
6	—				4,5				0,5				0,5			
7	—	4,03	Indesable		4,5	4,23	Indesable		0,5	4,17	Indesable		0,5	2,45	Indesable	
8	—				—				0,5		Mort.		—		Mort.	
9			Mort.		4,5	4,60	0		—				—			
10					4,5											
11	—				—	3,67	0									
.. .. .																
15					—	0,43	33 %									
					Mort accidentellement.											

Évolution comparée de l'azotémie et de l'élimination de la P. S. P.

trouver, avec une azotémie assez faible, une élimination très réduite.

	P. S. P. %	Azotémie.
Lapin normal.....	67,5	0,20
Néphrite chronique 6 mois...	3	0,16
" "	5	0,13

Dans des expériences ultérieures, nous avons retrouvé cette disproportion entre l'élimination de la P.-S.-P. et de l'azotémie. Ce phénomène nous paraît donc fréquent.

Il est assez curieux de constater que sans modification de l'azotémie, la P.-S.-P. filtre aussi difficilement.

Quoi qu'il en soit, empiriquement, l'épreuve de la P.-S.-P. se montre chez nos lapins néphrétiques aigus, et surtout néphrétiques chroniques, d'une grande valeur diagnostique, plus fidèle même dans certains cas que l'urée sanguine.

Ces faits sont, à notre avis, intéressants. Ils éclairent d'un jour très particulier la valeur de cette méthode d'exploration fonctionnelle des reins. Ultérieurement, dans un chapitre spécial, nous exposerons à ce sujet nos conceptions, où le point de vue clinique sera envisagé d'une façon plus précise.

CHAPITRE IV

LES MODIFICATIONS DU SANG AU COURS DE L'INTOXICATION PAR LE NITRATE D'URANE

I. — Modifications physiques du sang.

On a peu observé les modifications physiques du sang au cours des néphrites à l'urane. Boycott (1-2-3), Chisolm (4-5-6), Boycott et Douglas (7), Underhill et Kapsinow (8), ont étudié la concentration du sang qui diminue avec le degré de rétention azotée. D'aucuns se sont attachés à mesurer le volume du sang par la teneur en hémoglobine.

Cette dernière méthode paraît assez critiquable, car si les auteurs ont ainsi trouvé une certaine dilution sanguine, il ne fait pas de doute que l'urane ait une action profonde sur le sang, et il paraît faux d'attribuer l'hypoglobinémie à la seule dilution sanguine.

Nous aurons l'occasion, en étudiant les œdèmes, d'examiner l'hydrémie.

II. — L'anémie.

Au cours d'intoxication aiguë, les lapins présentent une certaine anémie; mais il faut à ce sujet noter que la diminution du nombre des globules peut être influencée par la répétition des prises de sang nécessitées par les différents dosages. Voici quelques résultats obtenus :

- (1) *Journ. Path. and Bact.*, 1913-1914, XVIII, II.
- (2) *Journ. Path. and Bact.*, 1913-1914, XVIII, 498.
- (3) *Journ. Path. and Bact.*, 1914, IX, 221.
- (4) *Journ. Path. and Bact.*, 1913-1914, XVIII, 552.
- (5) *Journ. Path. and Bact.*, 1913-1914, XVIII, 404.
- (6) *Journ. Path. and Bact.*, 1914-1915, XIX, 265.
- (7) *Journ. Path. and Bact.*, 1914-1915, XIX, 528.
- (8) *Journ. Path. and Bact.*, 1922, VIII, 307.

Jours	Lapin 89-19				Lapin 89-21				Lapin 89-22			
	Doses	Urée	Numérat	Hémogl.	Doses	Urée	Numérat	Hémogl.	Doses	Urée	Numérat	Hémogl.
1	0	0,48	4.743.000	75 %	0	0,39	6.704.000	90 %	0	0,23	4.084.000	75 %
2	0 m. 5				0,m5				0,5			
3	1 m.	0,77	3.937.000	75 %	0,5	0,54			0,5	0,46		
4	1 m. 5				0,5		3.720.000	75 %	0,5		2.665.000	70 %
5	1 m. 5	0,23	2.046.000		0,5	0,46			0,5	0,20		
6	1 m. 5			65 %	0,5	1,17			0,5	2,15		
7	1 m. 5	1,23			0,5				0,5			
8	0				0,5				0			
9	1 m. 5	1,60			0		mort		0	4,29		mort
10	1 m. 5											
11	0	3,67	3.286.000	70 %								
18			mort									

Modifications du sang au cours de l'intoxication uranique.

Au cours de l'intoxication chronique, nous n'avons, par contre, relevé aucune diminution du nombre de globules rouges. Voici les chiffres trouvés sur quelques-uns de nos de l'intoxication uranique.

		Hématies.	Leucocytes.
		—	—
Normal	N° 98,34	5.518.000	9.900
Néphrétique....	N° 98,0	5.301.000	16.160
Néphrétique....	N° 89,57	4.712.000	9.920
Néphrétique....	N° 89,21	4.867.000	7.440

III. — Modifications chimiques du sang.

1° L'URÉE SANGUINE ET LES CORPS AZOTÉS.

L'hyperazotémie constitue l'élément capital du syndrome de l'intoxication uranique.

Avant toute discussion, il est nécessaire de *connaître l'azotémie moyenne du lapin normal*.

Aussi curieux que cela puisse paraître, cette question est loin d'être mise au point. Par le procédé de Folin et Denis, Backman ⁽⁹⁾ trouve une quantité d'urée excessivement faible : 0,079 pour 1.000. Pasteur Valléry-Radot ⁽¹⁰⁾ trouve des chiffres nettement supérieurs à ce dernier, mais ne dépassant pas en général 0 g. 50. Tout dernièrement, Mlle Renaud a repris la question ⁽¹¹⁾. Ses chiffres, obtenus avec des techniques variées, oscillent entre 0 g. 40 et 0 g. 70. Il est à noter par ailleurs que chez le lapin, même lorsqu'il est à jeun depuis vingt-quatre heures, l'azotémie est assez variable dans le cours de la journée. Quant à nous, de nos propres dosages pratiqués avec le micro-uréomètre d'Ambard, nous retiendrons que l'azotémie du lapin normal évolue autour de 0 g. 50.

(9) Backmann, *C. R. Soc. Biol.*, 1916, p. 840.

(10) P. Valléry-Radot, *C. R. Soc. Biol.*, mai 1918, p. 463.

(11) Renaud, thèse Bordeaux, 1930.

Caractères de l'azotémie. — A partir de ces chiffres, chez le lapin sous l'effet de l'intoxication aiguë, l'urée s'élève rapidement, pour atteindre des valeurs parfois considérables (5 à 8 grammes et même plus) au moment de la mort. Si, au contraire, l'animal résiste à l'intoxication, on voit l'urée s'abaisser lentement après avoir atteint son maximum et se rapprocher plus ou moins de la valeur de départ.

Dans la *néphrite chronique*, l'azotémie reste longtemps à des chiffres relativement bas et s'élève brusquement au moment de la mort.

Si, avec Karsner et Dennis, on compare l'azotémie de la néphrite à l'urane à celle des autres intoxications expérimentales, on constate que l'arsenic, les chromates, la toxine diphtérique provoquent une élévation moindre du taux de l'urée. Par contre, la cantharide produit une rétention azotée plus précoce et plus persistante.

Voici, à titre d'exemple, l'évolution typique de l'azotémie chez trois de nos lapins intoxiqués diversement par le nitrate d'urane :

Néphrite aiguë n° 89-22			Néphrite subaiguë n° 89-19			Néphrite chronique n° 5 (Mauriac)	
Jours	Urane	Urée	Jours	Urane	Urée	Jours	Urée
Avant...	»	0,23	Avant...	»	0,18	2-10-26	0,15
1.....	0gr0005	»	1.....	0gr0005	»	5-11-26	0,32
2.....	0,0005	0,46	2.....	0,0010	0,77	6-12-26	0,16
3.....	0,0005	»	3.....	0,0015	»	6-7-27	0,15
4.....	0,0005	0,20	4.....	0,0015	0,23	12-10-27	0,44
5.....	0,0005	»	5.....	0,0015	»	7-3-28	0,17
6.....	0,0005	2,15	6.....	0,0015	1,23	18-5-28	0,37
7.....	»	»	7.....	»	»	8-6-28	0,36
8.....	»	4,29	8.....	0,0015	1,60	23-9-28	0,20
9.....	Mort.		9.....	0,0015	»	11-12-28	0,41
			10.....	»	3,67	1-2-29	0,27
			11.....	»	»	2-3-29	2,32
			12.....	»	3,07	Mort.	
			13.....	»	1,87		
			14.....	»	0,92		
			15.....	Tué.			

Ces chiffres illustrent assez bien l'évolution de l'azotémie au cours de l'intoxication uranique.

Dans l'*intoxication aiguë*, l'urée s'élève rapidement d'une façon progressive jusqu'à la mort de l'animal.

Dans l'*intoxication subaiguë*, l'urée s'élève au début de la même manière, mais, à mesure que l'animal entre en convalescence, l'urée s'abaisse peu à peu, jusqu'à un taux se rapprochant, sans toutefois l'atteindre, de son point de départ. Nous n'insisterons pas sur ce que l'évolution de l'azotémie dans les intoxications curables a de particulier. Nous l'avons exposé dans le premier chapitre. Rappelons que l'urée s'élève progressivement, atteint sa valeur maxima, pour décroître par la suite. Garnier et Marek fixent, après une intoxication unique, l'évolution de ce cycle à une douzaine de jours environ. Au cours de ce cycle, le troisième jour par exemple, une deuxième injection d'urane ne modifie guère la forme générale de la courbe, et la chute se produit toujours vers le douzième jour. Il s'installe un état d'accoutumance très particulier; tandis que sous l'influence d'une injection de nitrate d'urane le taux de l'urée décrit sa courbe, il existe chez le lapin un état réfractaire qui rend l'animal relativement insensible, du moins quant à l'urée, à une deuxième injection de toxique.

Dans l'*intoxication chronique*, nous avons donné ci-dessus les chiffres des dosages pratiqués sur un lapin néphrétique qui survécut trois ans environ. Pendant l'évolution de la maladie, l'urée n'a jamais atteint 0 g. 50. Ce n'est que dans les tout derniers jours que, brusquement, l'ascension d'ailleurs moyenne de l'urée annonça la mort prochaine. Garnier et Marek ⁽¹²⁾ ont trouvé pour l'azotémie, chez leurs animaux néphrétiques chroniques, une évolution analogue. Cette évolution particulière de l'azotémie des lapins au cours des intoxications chroniques est tout à fait remarquable.

(12) Garnier et Marek, *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVII, p. 938.

Ces animaux, en fait, sont bien des néphrétiques; diverses épreuves déjà signalées (albuminurie, glycosurie, phénol-sulfone-phtaléine) le montrent assez. Par contre, le dosage de l'urée ne permet pas à lui seul de mesurer l'importance de la lésion rénale.

Nous ne pensons pas que la mort de ces animaux soit due à une infection intercurrente dont nous n'avons jamais trouvé trace. Cet accident nous a toujours paru relever d'une brusque décompensation. L'animal compensait le trouble de son métabolisme azoté, et, brusquement, ce moyen de défense lui faisant défaut, la mort survient avec une rapidité extrême.

Nous aurons à revenir sur ces faits au moment de rechercher la part possible du foie dans ces accidents. Qu'il nous suffise maintenant de signaler cette évolution particulière de l'azotémie au cours de l'intoxication chronique.

En somme, si, pour les néphrites aiguës et subaiguës provoquées par l'urane, le dosage de l'urée garde toute sa valeur, dans la néphrite chronique, au contraire, l'azotémie ne mesure nullement l'intensité du mal. L'élimination de P.-S.-P. est beaucoup plus fidèle.

Influence de l'hyperazotémie sur l'excrétion rénale. — Brull et Fanielle ⁽¹³⁾ se sont demandé si les modifications sanguines de l'intoxication uranique sont telles qu'elles puissent avoir un retentissement immédiat sur le pouvoir d'excrétion des déchets azotés. Grâce à leur méthode de circulation croisée avec rein au cou, ils notent que les reins normaux recevant en circulation croisée du sang néphrétique ont une excrétion azotée nettement supérieure. Les reins au cou excrètent moins d'azote lorsqu'ils reçoivent le sang d'un chien normal.

Voici quelques chiffres qui aideront à tirer les conclusions des expériences de Brull et Fanielle.

(13) *Arch. Internat. de Pharm. et de Thérap.*, XLII, 1932.

Expérience 44. 4 jours après l'injection	Durée	N. sérum donneur	Reins au cou		
			Débit d'urine Kgr. H.	N. non protéique	Débit N. mgr. Kgr. H.
Normal....	60'	0,240	5,70	1,92	10,90
Néphrétique.....	18'	0,600	37,40	2,10	78,40
Normal.....	37'	0,240	2,50	1,89	4,75
Néphrétique.....	13'	0,600	27,20	2,21	61,80

Ces chiffres montrent que le débit d'azote par heure proportionné au poids de l'animal est nettement exagéré lorsque le rein au cou reçoit le sang d'un animal néphrétique. Cette augmentation de l'azote urinaire n'est pas le seul point à noter. Si l'on considère, en effet, les chiffres ci-dessus, on constate que l'azote urinaire n'est pas exactement proportionnel à l'azote du sang.

Proportionnellement, le rein au cou excrète plus d'azote si le croisement s'opère avec un animal néphrétique et cela dans un rapport nettement plus élevé. En se tenant toujours à l'exemple donné, on voit que le rapport :

$$\frac{\text{N. sérum néphrétique}}{\text{N. sérum normal}}$$

n'est que de 2,5, tandis que :

$$\frac{\text{N. urinaire néphrétique}}{\text{N. urinaire normal}}$$

varie de 7,2 à 13,31. *Un rein normal recevant un sang de néphrétique excrète donc proportionnellement plus d'urée.*

On note également que le passage d'un sang néphrétique dans un rein au cou produit de la polyurie, et cela encore dans une proportion très supérieure à celle de l'azote du sérum du chien néphrétique par rapport à l'azote du sérum d'un chien normal.

Ces deux phénomènes, excrétion de l'azote et polyurie, nous indiquent que le rein normal, en recevant un sang

hyperazoté, développe le maximum de ses moyens de défense tout comme si le sang hyperazoté excitait les fonctions rénales. Ce fait devient très net lorsque le donneur est en état d'oligurie; c'est dans ces conditions que le rein normal au cou présente la polyurie la plus considérable.

Ces magnifiques expériences montrent donc que l'oligurie terminale des néphrites aiguës à l'urane est un phénomène proprement rénal et non humoral, puisque le sang hyperazoté des néphrétiques possède le pouvoir d'exciter la sécrétion urinaire et que le rein oligurique est incapable d'obéir à cette excitation.

L'étude de l'azotémie au cours d'intoxication par l'urane est donc particulièrement instructive. Comme chez l'homme, il y a rétention azotée, et cette rétention constitue un élément précieux de *pronostic* fonctionnel rénal, sans qu'il soit prouvé d'ailleurs que l'urée soit pour son propre compte un élément particulièrement toxique (il semble que l'azote résiduel marque beaucoup plus précisément le degré de la gravité de la néphrite). En outre, le sang possède chez ces azotémiques un pouvoir d'excitation sur la *diurèse*, à laquelle s'oppose l'imperméabilité du rein.

Autres corps azotés. — Nul doute que le trouble métabolique azoté se manifeste par la présence de corps intermédiaires d'une certaine toxicité. Ici comme chez l'homme, les connaissances sur ce point sont très imparfaites et nos recherches bibliographiques ne nous ont pas permis de trouver sur la question beaucoup d'éléments.

Prybil a recherché l'*ammoniaque du sang*. Il n'a pas constaté l'augmentation que pouvait faire prévoir la forte ammoniurie des lapins néphrétiques. Cet auteur pense que l'ammoniaque prend naissance au niveau du rein.

Nuzum et Rothschild ont trouvé au cours de la néphrite expérimentale à l'urane la même *relation entre l'azote non protéique et l'azote uréique* du sang que dans la néphrite interstitielle de l'homme. Normalement, l'azote uréique re-

présente 50 p. 100 de l'azote non protéique, mais alors que l'azote non protéique augmente, l'azote uréique augmente plus rapidement encore, à tel point que, lorsque l'azote non protéique atteint 100 milligrammes pour 100 cc. de sang, l'azote uréique est le plus souvent aux environs de 85 p. 100 de l'azote non protéique.

L'instabilité de l'azotémie. — Mais ce qui semble dominer chez les animaux intoxiqués, qu'ils soient nettement hyperazotémiques ou non, c'est un état d'équilibre azoté très instable. Mlle Renaud note que l'azotémie du lapin néphrétique est soumise à plus de variations que celle du lapin normal. La courbe de l'azotémie d'un lapin néphrétique prend un aspect brisé qui contraste avec la régularité relative de la courbe obtenue avec un lapin normal.

L'instabilité de l'équilibre azoté est d'autant plus intéressante à mettre en évidence que souvent, en particulier dans les intoxications chroniques, l'urée sanguine peut être à un taux se rapprochant singulièrement de la normale et laisser ignorer le trouble profond du métabolisme azoté de ces animaux.

P. Mauriac (14) a montré que l'ingestion d'urée provoque une intoxication plus marquée chez un lapin néphrétique. Une petite dose d'urée, 0 g. 05 par jour, amène de l'hyperazotémie et la mort de l'animal néphrétique, alors que l'urée du sang s'élève à peine chez un normal dont l'état de santé n'est nullement modifié par l'absorption de ces doses.

Dates.	Urée ingérée.	Azotémie.	
		Lapin normal.	Lapin néphrétique.
26 mars	0,05	0,27	0,33
29 mars	0,05	0,25	0,48
1 ^{er} avril	0,05	0,26	0,55
5 avril	0,05	0,33	1,27 Mort.

(14) P. Mauriac, *C. R. Soc. Biol.*, t. 99, p. 322.

Cette susceptibilité de l'azotémie se retrouve dans les expériences de Mauriac et Servantie ⁽¹⁵⁾, qui ont fait ingérer du lait à des lapins. Nous entrerons ultérieurement dans le détail de ces expériences. Disons simplement que le lait développe chez ces animaux une néphrite azotémique. Lorsque les lapins sont déjà intoxiqués par l'urane, l'ascension de l'azotémie est beaucoup plus rapide, plus importante que chez le lapin normal.

2° CRÉATININE ET CRÉATINE.

Il y aurait, d'après Mac Nider ⁽¹⁶⁾, Nuzum et Rothschild ⁽¹⁷⁾, rétention de créatinine dans le sang au cours des néphrites à l'urane.

D'après Mauriac et Génaud ⁽¹⁸⁾, la *créatinémie* présente des différences dans ses modifications chez l'animal néphrétique.

Alors que chez le chien normal la créatinémie s'élève avec le régime carné, chez le néphrétique elle se montre indifférente au régime.

Les chiffres nous manquent pour pouvoir étudier la valeur pronostique des corps créatiniques chez l'homme; d'ailleurs, la question est loin d'être éclaircie. Alors que Annas Dias ⁽¹⁹⁾ donne à la créatinine une valeur pronostique considérable, supérieure même à l'azotémie, Gravila, Vior et Ramneantzu ⁽²⁰⁾ pensent que la créatine et surtout la créatinine varient parallèlement à l'azotémie. Lemierre et E. Bernard ont bien résumé la question aux Journées médicales d'Evian en 1929.

3° LA GLYCÉMIE.

La *glycémie* évolue toujours aux environs de la normale. Nous avons signalé que ce fait contraste avec la glycosurie de

(15) Mauriac et Servantie, *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CV, 921.

(16) Mac Nider, *Arch. Int. Med.*, 1920, XXVI, I.

(17) Nuzum et Rothschild, *loc. cit.*

(18) Mauriac et Génaud, *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CIV, p. 548-550.

(19) *Presse Médicale*, 29 septembre 1928.

(20) *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. C, p. 380.

l'animal. Cependant, Garnier et Marek⁽²¹⁾ signalent que les lapins sont à la période agonique en état d'hypoglycémie, hypoglycémie qui serait la cause des accidents convulsifs et de la mort. La recherche de l'hyperglycémie provoquée a été rapportée dans le chapitre des modifications urinaires. Rappelons que l'hyperglycémie est plus rapide dans son augmentation considérable et plus brève que chez le lapin normal, et qu'il semble y avoir à la fois diabète rénal et insuffisance de fixation du sucre par le foie.

Les injections d'insuline ont sur le lapin néphrétique la même action quant à la glycémie que sur le lapin normal.

4° LE CHLORE.

Mauriac⁽²²⁾ signale que le chien ne fait pas de rétention chlorurée. La chlorémie se serait toujours montrée normale. Van Caulaert et Petrequin⁽²³⁾ ont montré dans une néphrite expérimentale du chien que l'on peut noter de l'hypochlorémie. Il y aurait chloropexie tissulaire, ou au contraire chloropénie selon que l'on considère l'animal avant ou pendant la période de vomissements et de diarrhée.

Nous n'insisterons pas davantage sur ce sujet. Nous aurons à y revenir en étudiant la pathogénie des œdèmes et le rôle de la rétention chlorurée dans la formation de l'hydropisie.

5° LE CHOLESTÉROL.

Le taux du cholestérol, qui, normalement chez le lapin oscille entre 0,30 et 0,40, s'élève d'une façon constante au cours de l'intoxication uranique.

Génaud⁽²⁴⁾ signale que la cholestérinémie est presque tou-

(21) *Presse Médicale*, 1932, n° 42.

(22) Mauriac, *Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1930, XXXIX, fasc. 4.

(23) Van Caulaert et Petrequin, *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CV, p. 564.

(24) Génaud, *C. R. Soc. Biol.*, t. CIV, 1930, p. 548-550.

jours plus élevée chez le chien néphrétique que chez le chien normal. Elle s'accroît progressivement; par exemple, de 1 g. 10, chiffre moyen, elle peut monter à 2 g. 24, 2 g. 36, au moment de la mort.

Nous avons trouvé des résultats analogues chez nos lapins.

Au cours d'intoxication aiguë, nous avons été frappé par la fidélité et la pécocité de l'hypercholestérinémie. Elle apparaît souvent dès les premiers jours de l'intoxication et suit régulièrement les variations de l'urée.

Voici quelques exemples tirés de nos animaux :

Jours	89-19			89-22			89-7		
	Doses	Urée	Cholest	Doses	Urée	Cholest.	Doses	Urée	Cholest.
	mgr.			mgr.			mgr.		
1.....	0	0,18	0,33	0	0,23	0,40	0	0,33	0,50
2.....	0,5	»	»	0,5	»	»	0,5	»	»
3.....	1	0,77	0,61	0,5	0,46	0,46	1	0,23	0,66
4.....	1,5	»	»	0,5	»	»	1,5	»	»
5.....	1,5	0,23	0,68	0,5	0,20	0,45	0	0,61	1,08
6.....	1,5	»	»	0,5	»	»	0	»	»
7.....	1,5	1,23	0,74	0,5	2,15	0,48	0	4,03	2,17
8.....	0	»	»	0	»	»		Mort.	
9.....	1,5	1,60	1,20	0	4,29	0 72			
10.....	1,5	»	»		Mort.				
11.....	0	3,67	0,90						
12.....	0	»	»						
13.....	0	3,07	0,79						
14.....	0	»	»						
15.....	0	1,07	0,78						
16.....	0	0,92	0,43						
17.....	1,5	»	»						
18.....	0	0,73	0,71						

Chez les animaux *néphrétiques chroniques*, le taux du cholestérol est également augmenté, évoluant le plus souvent entre 1 g. 30 et 1 g. 50.

Si donc l'intoxication par le nitrate d'urane développe chez les lapins un syndrome azotémique, elle produit aussi de l'hypercholestérinémie. Ce dernier élément s'observe avec une régularité toute particulière, comparable à celle de l'urée.

On peut l'exagérer en modifiant l'alimentation des animaux, en instituant par exemple un régime lacté.

R. Wahl ⁽²⁵⁾ signale que dans le but de provoquer une néphrose lipoïdique et d'augmenter dans le sang les lipoides totaux et le cholestérol, Weltmann et Biach ⁽²⁶⁾ ont nourri des lapins avec 1 gramme de cholestérol pendant vingt-cinq jours et donnèrent du nitrate d'urane pendant les sept derniers jours.

Avec M. le Professeur Mauriac et P. Broustet, nous avons constaté que l'injection d'insuline amenait une forte diminution du cholestérol en même temps que de l'urée et de la glycémie. Nous aurons à revenir sur ce point dans un prochain chapitre.

Tout comme dans les néphrites humaines, on relève donc une forte cholestérinémie chez les animaux intoxiqués. Il s'agit là d'un phénomène d'interprétation difficile et sur lequel nous aurons également à revenir quand il faudra considérer le rôle du foie dans l'intoxication uranique.

6° MODIFICATION DES PROTÉINES SANGUINES.

Govaerts a tout spécialement fait porter ses recherches sur ce point.

Il a tenté d'établir une relation de cause à effet entre l'abaissement de la tension osmotique des protéines et la production d'œdème. Au cours de néphrites hydropigènes, la teneur du sang en protéines est nettement réduite, alors que l'azote non protéique s'élève d'une façon considérable.

Ces temps derniers, MM. Mauriac et Servantie ^(26 bis) ont suivi au cours de la néphrite à l'urane les modifications des protéines chez le lapin.

Qu'il y ait ou non œdème, ils ont trouvé un abaissement plus ou moins fort de protéines totales, sans qu'il y ait inversion du rapport sérine-globuline. Il est à remarquer que chez

(25) R. Wahl, *Le problème de la néphrose lipoïdique*, thèse Paris, 1929.

(26) Weltmann et Biach, *Zeitschr. f. Exp. Path.*, t. XIV, 1913, p. 367.

(26 bis) *C. R. Soc. Biol.*, Bordeaux, 18 nov. 1932.

les lapins en état de néphrite chronique, depuis plusieurs mois, animaux ne présentant aucun œdème, le taux des protéines totales et le rapport sérine-globuline sont absolument identiques à ceux des lapins normaux.

Le détail des expériences sera exposé plus bas au chapitre des œdèmes.

IV. — L'acidose.

Mac Nider ⁽²⁷⁾ a constaté dès 1914 que la toxicité de l'urane était associée à la production d'acides organiques. Une solution de bicarbonate de soude diminue la toxicité de l'urane et lorsque les chiens sont protégés par l'administration de cet alcalin, ils répondent mieux à l'action des diurétiques; histologiquement, on constate dans ces conditions moins de lésions épithéliales des tubes urinifères.

Goto en 1917 ⁽²⁸⁾ confirme les expériences de Mac Nider. Il note l'existence d'une intoxication acide chez les animaux ayant reçu de l'urane, en même temps qu'apparaissent dans l'urine l'albumine et les cylindres et dans le sang les rétentions azotées et chlorurées.

L'administration de bicarbonate de soude (1 gramme par kilogramme) *per os* amène une diminution de l'acidose, de la quantité d'albumine et du nombre des cylindres. Les mêmes faits sont constatés au cours de néphrites expérimentales par le bichromate de potassium, l'arsenic, la toxine diphtérique et la cantharide.

A leur tour, Karsner, Reimann et Brooks en 1918 ⁽²⁹⁾ confirment les expériences de Goto et concluent que :

1° L'acidose est en fait constamment concomitante à l'intoxication par l'urane et qu'elle est plus sévère chez les vieux que chez les jeunes animaux.

2° L'acidose apparaît parfois à la suite, souvent en même

(27) *Journ. Exp. Med.*, 1916, XXIII, 171.

(28) *Journ. Exp. Med.*, 1917, XXV, 693.

(29) *Journ. of Med. Research*, 1918, XXXIV, 157.

temps, mais jamais avant l'albuminurie. Aussi peut-on conclure que l'irritation rénale de la première période de la néphrite n'est pas le résultat de l'acidose, mais que la lésion rénale est la première en date.

Pour illustrer ces conclusions, voici les chiffres relevés par Karsner sur le chien n° 10, âgé de 6 mois, pesant 6 kilogrammes et recevant 150 cc. d'eau par jour :

	Jours				
	1	2	3	4	5
Quantité d'urine...	275	150	225	260	325
Albumine p. 1.000.	0	0	1,5	»	3,0
Sucre	0	0	0	»	»
Corps cétoniques..	0	0	0	0	0
pH.	7,45	7,40	7,50	7,40	7,30
Urane.....	»	0,003	»	Vomissem.	Vomissem. Tué.

Nuzum et Rothschild, en 1923, reprennent l'étude de l'acidose. Pour ces auteurs, l'abaissement de la réserve alcaline est un fait caractéristique de l'intoxication par l'urane. Les variations de l'équilibre acide-base suivent celles de l'insuffisance rénale. D'ailleurs, ils confirment que l'acidose est un des troubles les plus précoces, devançant même l'apparition des lésions histologiques. Au cours de l'intoxication chronique, d'accord avec les travaux plus récents de Mac Nider ⁽³⁰⁾, Nuzum et Rothschild montrent que le trouble de l'équilibre acide-base devient plus marqué à la suite de chaque injection, de telle sorte qu'il s'installe chez les animaux une acidose persistante et progressive. Ainsi, pour leur lapin n° 5, le CO² dégagé passe de 35 volumes p. 100 à 116 le cinquante-cinquième jour où l'animal est tué.

Prybil, en 1929 ⁽³¹⁾, montre que l'acidose permet d'évaluer l'étendue de la lésion rénale et d'en établir le pronos-

(30) Mac Nider, *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, II, 1922.

(31) Prybil, *loc. cit.*

tic. L'acidose évolue parallèlement à la rétention de l'azote non protéique. A l'appui de cette conclusion, il fournit les chiffres suivants :

	Avant injection	Après injection					
		3 ^e jour	6 ^e jour	8 ^e jour	12 ^e jour	15 ^e jour	
I. Azote non protéique.	34	42	53	129	»	»	Mort d'urémie après
pH.	7,51	7,28	7,23	7,42	»	»	11 jours.
II. Azote non protéique.	34	33	82	142	»	»	Mort d'urémie après
pH.	7,57	7,28	7,23	7,24	»	»	13 jours.
III. Azote non protéique.	30	79	115	»	»	»	Mort d'urémie après
pH.	7,56	7,32	7,30	»	»	»	12 jours.
IV. Azote non protéique.	30	34	98	94	58	34	Guéri après 24 jours
pH.	7,62	7,40	7,34	7,39	7,27	7,26	
V. Azote non protéique.	32	47	111	»	»	»	Mort d'urémie après
pH.	7,57	7,29	7,27	»	»	»	10 jours
VI. Azote non protéique.	33	66	121	158	»	»	Mort d'urémie après
pH.	7,51	7,25	7,27	7,45	»	»	13 jours.

Les chiffres obtenus, si l'on se reporte au tableau de Prybil, ne sont pas en concordance absolue avec les conclusions de l'auteur. Le lapin 4 semble guérir; l'azote revient à la normale mais l'acidose persiste. Les chiffres de la convalescence ne sont pas publiés. Par ailleurs, le lapin 6 n'offre pas de parallélisme entre l'azotémie et l'acidose. Nous avons déjà noté que Prybil n'a pas trouvé un excès d'ammoniaque dans le sang; cet auteur pense que ce fait est le témoin de la tentative réalisée par le rein pour rétablir l'équilibre acide-base.

En résumé, tous les auteurs s'accordent pour constater une acidose notable au cours des néphrites expérimentales à l'urane. Cette acidose va de pair avec les autres signes d'intoxication aiguë, dont elle suit et la progression et la dégression. Au cours de l'intoxication aiguë, la réserve alcaline s'abaisse progressivement et d'une façon constante, témoignant aussi fidèlement que l'azotémie de la gravité du pronostic. Enfin, l'acidose est un signe précoce, apparaissant en même temps ou peu après l'albuminurie.

Pour ne pas avoir à revenir sur ce sujet, posons-nous la question de savoir si ces résultats sont en accord avec la clinique?

L'acidose au cours des néphrites en clinique a donné lieu à une suite de travaux importants qu'il nous faut résumer très succinctement.

L'acidité ionique du sang est fixe; cette constance du pH est due à une foule de facteurs qui tendent à neutraliser ou à éliminer les acides. La neutralisation s'opère grâce à des sels basiques, les substances tampons, constituant la réserve alcaline; cette réserve est utilisée selon le besoin de l'organisme. La diminution de la réserve alcaline marque un effort de neutralisation de l'acidose. L'élimination des acides est attribuée surtout aux poumons, qui éliminent l'acide carbonique, et aux reins, qui excrètent les acides urinaires. En outre, chez l'homme, le rein formerait de l'ammoniaque, qui sert à neutraliser l'acidité humorale. Chez le lapin, Delaunay et Mlle Pipat ont montré que cette formation d'ammoniaque n'existait pas. Le foie intervient aussi dans l'équilibre acide-base, en transformant les acides aminés en ammoniaque et en urée.

Dans ces conditions, il était logique de concevoir qu'une néphrite, et à plus forte raison une hépato-néphrite, pouvait s'accompagner d'acidose. Cette acidose, en effet, a été trouvée par un grand nombre d'auteurs au cours de la néphrite chez l'homme, sans que l'accord soit fait sur la signification et la valeur pronostique exactes de cette acidose⁽³²⁾.

La question qui nous intéresse est de savoir si l'acidose possède les mêmes caractères en clinique et en expérimentation.

A ne considérer que l'ensemble des cas, on note que la réserve alcaline est abaissée; l'acidose est quasiment constante dans la néphrite de type azotémique, que celle-ci soit

(32) V. à ce sujet les travaux récents de M. P. Weil et Guillaumin, *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 nov. 1923, 1539; Fréjaville, thèse Lyon, 1927; Rathery, Trocme et J. Marie, *Presse Médicale*, 23 juill. 1927, p. 921; Bénard, *Gaz. Méd. de France*, 13 sept. 1932.

aiguë, subaiguë ou chronique. L'acidose marque par son évolution la gravité du pronostic ⁽³³⁾ au même titre que l'azotémie. Il est cependant des cas, de beaucoup les moins nombreux, où il y a discordance entre l'azotémie et la réserve alcaline.

On voit donc que la clinique aboutit à des conclusions analogues à celles de l'expérimentation. Il y a acidose, et l'évolution de cette acidose est la même chez l'homme et chez l'animal en expérience au cours du syndrome azotémique.

Quelle en est la pathogénie?

L'hypothèse la plus simple est de penser qu'il y a défaut d'élimination des acides par un rein insuffisant. On a vu combien la chute de la réserve alcaline semblait liée aux divers témoins de l'insuffisance rénale : oligurie, albuminurie, P.-S.-P., etc. Mais ce n'est pas peut-être le seul facteur à invoquer. Chabanier ⁽³⁴⁾ pense qu'il y a un trouble du métabolisme. Rathery croit qu'il s'agit d'un retentissement de l'insuffisance rénale sur l'organisme.

Quelle que soit l'explication pathogénique que l'on donne de l'acidose, celle-ci marque que l'individu ne compense plus sa lésion, elle indique un pronostic toujours sombre : nos lapins en sont une preuve.

(33) Blum et Van Caulaert, *Gaz. Hôp.*, 14 mai 1925, p. 917.

(34) Chabanier, *Sem. des Hôp. de Paris*, 3 juill. 1925, n° 27, p. 1.

CHAPITRE V

INFLUENCE DU REGIME SUR LES CONSTITUANTS
URINAIRES ET SANGUINS

L'INSULINE DANS L'INTOXICATION
PAR LE NITRATE D'URANE

Avant d'entreprendre cette étude, il importe de noter que l'expérimentation chez le lapin est entachée de graves causes d'erreurs si l'on veut en déduire des principes pratiques de diététique humaine.

L'alimentation normale du lapin est, en effet, totalement différente de celle de l'homme. Certains aliments, qui sont à la base de la ration de l'homme, sont toxiques pour le lapin. Ainsi, l'institution d'un régime à base d'albumine animale est loin d'être sans inconvénient pour l'animal. Le régime lacté, qui, chez l'homme, fut pendant longtemps l'aliment type des néphrétiques, se montre d'une nocivité considérable chez le lapin, même normal.

Au cours de ce chapitre, il ne faudra pas oublier que le lapin ne supporte pas tous les aliments de l'homme et on doit se garder de déduire la valeur d'un régime chez l'homme des effets obtenus chez l'animal.

I. — Influence du régime au cours de l'intoxication chronique.

Pour les raisons ci-dessus indiquées, Mauriac et Génaud ⁽¹⁾ ont préféré s'adresser, plutôt qu'à des lapins, à des chiens intoxiqués chroniques qu'ils ont soumis à des régimes variés. Nous reproduisons leurs résultats :

(1) Génaud, *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CIV, p. 548-550, et P. Mauriac, *Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1930, vol XXXIX, fasc. 4.

TABLEAU N° I.

Date	Régime.	Sang			Urines				
		Azote	Glucose	Chol.	Azote	Ammoniaque	Glucose	Albumine	Maillard
après 6 jours de	{ lait, 2 l. pain, 300 sel, 10 eau	0,87	0,93	1,30	9,62	0,71	8,99	0,38	11,5
7 jours de	{ pain, 300 sel, 10 eau	0,29	1	1,23	5,58	0,24	traces	traces	6,3
après 7 jours de	{ lait, 2 l. pain, 300 sel, 10 eau	0,38	1,11	7,33	7,35	0,26	4,91	0,21	9,6
après 12 jours de	{ lait, 2 l. pain, 300 sel, 10 eau	0,39	0,63	1,10	4,73	0,35	0	0,12	1,2
après 8 jours de	{ viande, 300 pain, 300 sel, 10 eau	1,22	0,91	1,10	20,04	0,94	0	0,42	7,6
après 7 jours de	d°	0,77	0,71	0,71	17,55	0,65	3,40	0,20	5,2
après 22 jours de	d°	1,17	1	2	17,50	0,43	6,41	0,96	4,70
après 12 jours de	d°	0,58	1	1,82	14,72	0,30	5,41	0,33	5,90
après 2 jours de	{ viande, 300 pain, 300 eau	0,97	1,49	2,14	15,32	0,48	6,36	0,29	5,60
après 5 jours de	d°	1,37	0,80	2,24	14,08	0,58	5,84	0,26	6,1
à l'agonie		1,87		2,56	8,64	2,38	4,36	0,21	7,5

Influence du régime sur les constituants urinaux et sanguins.

TABLEAU NO II.

	Volume	Glucose	Cl	Urée	NH ₃	Créatinine	Créatine	Ac. urique	Albumine
Régime I.	viande, 300 gr.								
	pain, 150 gr.	0	7,5	18	0,88	0,61	0,054	0,24	0
	Cl Na, 10 gr.							0,33	traces
	eau, 500 gr.	0,96	4,8	12	0,52	0,37	0,13		
Régime II.	viande, 0 gr.								
	pain, 150 gr.	0	7,6	6,1	0,49	0,56	traces	0,17	0
	Cl Na, 10 gr.							0,40	traces
	eau, 500 gr.	0,6	2,4	6,9	0,46	0,44	0,04		
Régime III.	viande, 0 gr.								
	pain, 0 gr.	0	1,7	10	0,33	0,36	0,02	0,04	0
	Cl Na, 10 gr.							0,10	traces
	eau, 500 gr.	1	2,2	5	0,44	0,40	0,07		
Régime IV.	viande, 0 gr.								
	pain, 500 gr.	0	0,27	4,5	0,43	0,43	traces	0,37	0
	lait, 0 gr.							0,20	traces
	eau, 1.000 gr.	0,9	0,54	7	0,44	0,28	traces		
	Cl Na, 0 gr.								

Influence du régime sur les constituants urinaux.

TABLEAU N° III.

	Urée	Glucose	Cholestérine	Chlore	NH ₃	Créatinine	Créatine	acide urique
Régime I.	viande, 300 gr. pain, 100 gr. .. Cl Na 40 gr. ... eau, 500 gr. ...							
					non dosable	0,012	0,025	0,014
		4,28	2,56	3,45	0,31	0,014	0,014	0,014
		0,64	2,46	2,84				
Régime II.	viande, 0 gr. . pain, 200 gr. .. Cl Na 40 gr. ... eau, 500 gr. ...							
					0,44	0,040	0,010	0,017
		4	2,44	2,98	0,03	0,012	0,011	0,020
		1,06	1,50	2,50				

Influence du régime sur les constituants sanguins.

De ces chiffres, les auteurs tirent les conclusions suivantes :

L'albuminurie ne paraît nullement influencée par le régime.

La *glycosurie* est excessivement variable et semble n'obéir à aucune influence alimentaire.

Le *chlore* : L'élimination du chlore dépend du régime alimentaire. Le chien néphrétique ne fait pas de rétention chlorurée, et la chlorémie s'est toujours montrée normale. Nous avons signalé plus haut les études de Van Caulaert et Petrequin ⁽²⁾, qui ont montré au cours de la néphrite aiguë expérimentale que la chlorémie varie suivant la période d'intoxication : dans une première période, avant l'apparition des vomissements et de la diarrhée, on trouve une hypochlorémie avec chloropexie tissulaire; dans une seconde période, avec vomissements et diarrhée, l'hypochlorémie s'accompagne de chloropénie tissulaire.

La *cholestérine* du sang est toujours élevée. Dans le tableau I, elle ne varie guère avec le régime alimentaire. Dans le tableau III, on note que si les régimes alimentaires nettement différents l'un de l'autre entraînent une modification du taux de la cholestérine, cette modification est plus sensible chez le chien normal. Chez le néphrétique, le cholestérol, quel que soit le régime, semble fixé au-dessus d'une valeur toujours supérieure à la normale.

Métabolisme azoté : L'élimination de l'urée, pour un même régime, est plus forte chez un chien normal que chez un néphrétique.

Par contre, l'*azotémie* présente toujours les caractères que nous avons signalés plus haut. Chez le chien normal, le régime alimentaire ne fait varier l'azotémie que dans des proportions toujours très faibles. Ce fait est connu en clinique. Ainsi, Olmsted et Caulk ⁽³⁾ ont montré chez une série d'hommes jeunes et sains soumis à un régime ordinaire que

(2) C. R. Soc. Biol., 1930, t. CV, 564.

(3) Journ. of Amer. Med. Assoc., 1022, CXXIX, p. 1380.

les chiffres d'urée sanguine, variant entre 0,29 et 0,40 p. 1.000 n'étaient que peu influencés par un régime riche en albuminoïdes, puisque, après trois jours d'expérience, l'urée n'était passée qu'à 0,35-0,48.

Il en est tout autrement chez un chien néphrétique. Souvent, chez ces animaux, nous l'avons signalé, l'azotémie peut rester à des taux approchant de la normale, mais une alimentation carnée développe une azotémie considérable et constante, quoique de valeur variable d'une journée à l'autre, toutes conditions égales d'ailleurs. Le trouble du métabolisme azoté ne se manifeste qu'au moment des écarts de régime.

Cette conclusion doit inciter le clinicien à faire doser fréquemment l'urée sanguine des sujets suspects de néphrite et rechercher chez ces malades leur tolérance à l'alimentation azotée.

La *créatinine* du sang et des urines n'est influencée ni par le régime ni par la maladie. Elle semble donc d'origine purement endogène.

La *créatine* urinaire est souvent plus forte chez le chien néphrétique que chez le chien normal; elle augmente avec l'absorption de viande et de lait. Il apparaît, dans ces conditions, que la créatine a une origine à la fois exogène et endogène. La créatinémie, qui, chez le chien normal s'élève avec un régime carné, ne varie pas chez l'animal néphrétique.

L'*ammoniaque urinaire*, qui chez le chien normal, augmente avec un régime carné, reste constante chez le chien néphrétique. L'ammoniaque sanguine est plus élevée chez le chien néphrétique, surtout avec un régime carné.

L'*acide urique* est aussi bien éliminé chez le chien néphrétique que chez le chien normal.

Ainsi donc, le régime alimentaire amène chez le chien néphrétique des modifications urinaires et sanguines assez spéciales. Le taux de la cholestérine du sang peut varier avec le mode de nourriture, mais l'amplitude de ces variations est moins considérable chez l'animal intoxiqué. Par contre, le régime carné, qui entraîne une augmentation de l'élimination

azotée urinaire chez l'animal normal sans exagération de l'azotémie, produit un effet inverse chez le chien néphrétique : peu ou pas d'augmentation de l'excrétion azotée urinaire et azotémie considérable. Il en est de même pour la créatinémie, qui, insensible au régime carné chez le chien normal, s'exagère chez le chien néphrétique. Tous ces points sont en accord avec les constatations faites chez l'homme.

Les modifications de la *chloruration* alimentaire ne sont pas sans influence sur le chimisme humoral des animaux. L'apport du chlorure de sodium entraîne la formation d'hydropisie; mais, pour que l'étude de la pathogénie des œdèmes conserve toute son importance, elle fera ultérieurement l'objet d'un chapitre spécial.

II. — Azotémie par manque de sel.

Mauriac ⁽⁴⁾ a étudié chez le chien néphrétique chronique l'azotémie par manque de sel. Mauriac fait varier la ration alimentaire d'un chien néphrétique chronique, mais elle

	Régime.	Azotémie.	Glycémie.	Cholestéri- némie.
I. Pain.....	300 grammes.	0,38	1,11	1,20
Lait.....	2 litres.	0,87	0,95	1,50
Sel.....	10 grammes.			
II. Pain.....	300 grammes.	0,29	1,00	1,23
Sel.....	10 »			
III. Pain.....	300 grammes.	1,22	0,91	1,10
Viande.....	300 »	1,17	1,00	2,00
Sel.....	10 »			
IV. Pain 300 gr.	{ Avec sel..	1,17	1,00	2,00
	{ Sans sel.. 4 ^e jour.	1,37	0,80	2,24
	8 ^e jour.	1,87	»	2,50

(4) P. Mauriac, *C. R. Soc. Biol.*, 7 déc. 1928, p. 1733.

comprend toujours 10 grammes de chlorure de sodium. La suppression de ce sel entraîne une azotémie plus considérable et la mort de l'animal.

Les dosages sont pratiqués huit jours après un régime fixe. L'animal meurt au huitième jour, présentant des vomissements et de la contracture.

En considérant ces chiffres, on constate que le régime n° 2 (pain et sel) a ramené l'azotémie à sa valeur de départ et que le régime n° 4 avec sel a laissé l'azotémie au même taux qu'au moment de son institution. Cette ration alimentaire (pain 300 grammes et sel 10 grammes) semble donc d'un effet favorable sur l'azotémie de l'animal. La suppression du sel entraîne chez l'animal qui semblait stabilisé une augmentation considérable de son urée sanguine.

Notons en outre que la cholestérine suit parallèlement l'urée sanguine, tandis que la glycémie reste indifférente aux modifications du régime.

Ainsi, l'expérience de Mauriac montre que chez un animal néphrétique chronique dont l'azotémie semblait stabilisée, la suppression du sel produit un accroissement brutal de l'urée sanguine et fournit ainsi un exemple de l'azotémie par manque de sel décrite par Blum et bien classique depuis ces dernières années.

III. — Effets du régime lacté sur le lapin soumis à l'intoxication chronique.

Ainsi que nous l'avons dit, le lait provoque chez le lapin normal une néphrite azotémique grave. Ce fait a attiré l'attention de nombreux auteurs ⁽⁵⁾.

Mauriac et Servantie ⁽⁶⁾ se sont proposé de rechercher si le régime lacté n'amenait pas des modifications particulières de l'azotémie chez les lapins intoxiqués par l'urane.

(5) Pasteur-Vallery-Radot, *C. R. Soc. Biol.*, 1918, t. LXXXI, p. 463, et Brouwer, *Biochemical Journ.*, 1926, t. XX, p. 108.

(6) Mauriac et Servantie, *C. R. Soc. Biol.*, 1930, p. 921.

Dates	Lapin néphrétique						Lapin normal						
	Poids	Régime	Azotémie	Urines			Poids	Régime	Azotémie	Urines			
				pH	Urée	AzH3				pH	Urée	AzH3	
Oct.													
3	1980	Lait 400	0,67				2320	Lait 420	0,20				
4		400						120					
5	1600	200					2150	240	0,32				
6		200	2,40					240					
7		200						240					
8		Légumes	4,01	6,4	42,40	0,33		Légumes	0,33	7,8	46,39	0,07	
9							2220						
10	1600	"											
11													
12													
13													
14			0,77	6,6	2,39		2220	Lait 240	0,23	6,2	2,52		
15	1740	Lait 200											
16							2265						
17	1680		2,70				2090		0,28				
18	1380			5,6	41,5	0,62							0,045
19			5,13		12,35	0,77				6,2	40		0,032
20		Mort						Mort					

Influence du régime lacté chez le lapin.

Trois lapins sont intoxiqués par le nitrate d'urane selon la méthode du Professeur Mauriac pendant une période variant de quarante jours à quinze mois. Ces lapins néphrétiques reçoivent 75 cc. de lait par kilo et par jour. Ce régime entraîne dans les jours qui suivent immédiatement son institution une hyperazotémie considérable pouvant provoquer la mort ou céder progressivement dès la suppression du lait.

En outre, dans ces conditions, on constate une augmentation de l'azote formol urinaire, bien que cette augmentation ne suive plus de façon régulière l'élévation de l'azotémie. Le rapport azote-formol/azote-hypobromite subit des oscillations irrégulières. Les acides organiques sont en fort accroissement.

L'intérêt de ces expériences réside dans la comparaison de l'hyperazotémie provoquée par l'ingestion de lait chez un lapin normal et chez un lapin néphrétique. Dans les deux cas, le lait entraîne une élévation de l'urée sanguine, mais chez le lapin normal cette élévation n'est que moyenne (0,60 p. 1000) tandis que chez le lapin néphrétique, elle est plus brusque, plus considérable, atteignant en cinq à six jours jusqu'à 5 grammes p. 1000 au moment de la mort.

Ainsi donc le lait développe chez un lapin néphrétique chronique une hyperazotémie beaucoup plus considérable que chez un lapin normal.

IV. — Influence du régime sur le lapin au cours de l'intoxication aiguë.

RECHERCHES PERSONNELLES.

Les études sur les modifications humorales provoquées par des régimes alimentaires variés furent faites chez le chien néphrétique chronique. Les résultats ont été rapportés au début de ce chapitre.

Nous avons tenu à compléter ces données par une étude similaire sur des lapins néphrétiques aigus. Voir, page 101,

N°	98-36	98-38	91-R	89-35	89-22
Régimes	A jeun depuis 24 h. reçoit ensuite 100 gr. d'eau.	A jeun depuis 24 h. 45 gr. sirop de sucre plus légumes verts.	A jeun depuis 24 h. 150 gr. de lait.	A jeun depuis 24 h. son et 45 gr. de peptone.	Régime ordinaire chou et son.
Jours	Urane en mg.	Urée Chol. C. de Mail.	Urée Chol. C. de Mail.	Urée Chol. C. de Mail.	Urée Chol. C. de Mail.
1	0	1,03 0,63 0,013	0,73 0,44 0,023	0,47 0,26 0,014	0,23 0,40 0,008
2	0,5				
3	1	1,02	0,73	0,54	0,46
4	1,5				
5	2			0,064	0,068
6	2	3,84 1,12	2,73 1,09	4,90 0,54	0,70 0,45
7	3			0,049	0,190
8	0	Mort.	7,26 Mort.	8,08 Mort.	2,15 0,48 Anurie
9	0				4,29 0,72
10	0				Mort.

les résultats types obtenus, plusieurs épreuves ayant été pratiquées pour un même régime sur différents animaux.

Quel que soit le mode d'alimentation des animaux : diète hydrique, régime lacté, hyperazoté, hydro-carboné, mixte, l'intoxication a toujours provoqué une élévation progressive de l'urée sanguine. Mais, comme il était à prévoir, ce sont les aliments hyperazotés et riches en albumine qui ont entraîné l'azotémie la plus considérable. L'hypercholestérinémie la plus importante a été notée d'une façon constante avec l'alimentation lactée et la diète hydrique. Elle est à peine marquée ou nulle dans tous les cas où nous avons soumis le lapin à un régime hydrocarboné.

Régulièrement, on constate l'élévation du coefficient de Maillard.

V. — Action de l'insuline.

Depuis 1930, P. Mauriac étudie l'action des injections d'insuline sur des lapins atteints de néphrite chronique par intoxication au nitrate d'urane ⁽⁸⁾.

Le premier résultat humoral mis en évidence en dehors de l'hypoglycémie fut l'abaissement de la cholestérolémie, qui, chez les lapins néphrétiques, est presque toujours élevée.

Mauriac soumet les animaux à un régime fixe (son et légumes); il pratique des injections d'une unité d'insuline par kilog. d'animal pendant plusieurs jours.

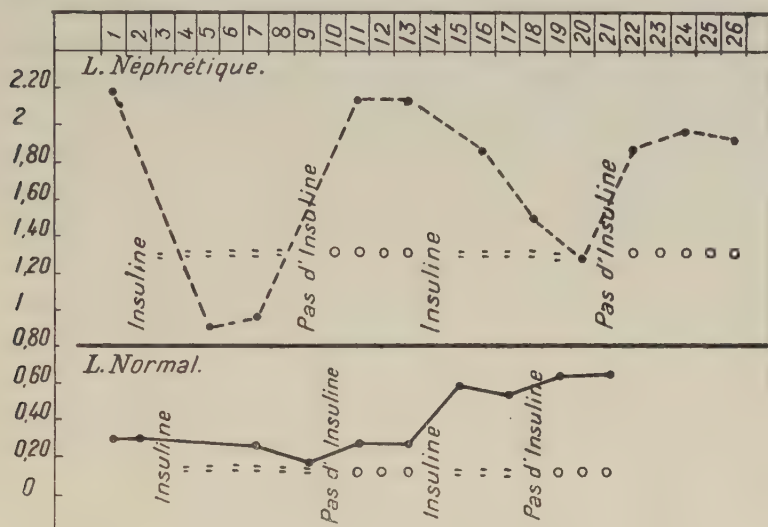
L'insuline est interrompue pendant une nouvelle période en laissant l'animal au même régime, et ainsi de suite. Le sang est recueilli tous les trois ou quatre jours, le matin à jeun, et la cholestérinémie dosée par la méthode de Grigaut.

Chez le lapin normal, l'injection quotidienne d'insuline ne modifie pas nettement le taux du cholestérol sanguin. Elle

(8) Action de l'insuline sur l'hypercholestérinémie des lapins néphrétiques, *C. R. Soc. Biol.*, 1621, CVIII, 54.

le fait souvent baisser, mais les variations, évoluant entre des chiffres bas (0,16, 0,60), sont difficiles à apprécier.

Chez le lapin néphrétique, au contraire, l'insuline paraît avoir sur le cholestérol un effet particulièrement net, comme on peut en juger d'après la courbe ci-dessous.



On voit que chez ce lapin intoxiqué depuis huit mois les injections d'insuline font baisser considérablement la cholestérolémie (de 2 g. 20 à 0 g. 90 et de 2 g. 14 à 1 g. 31); dès qu'on cesse les injections d'insuline, la cholestérolémie remonte. Il est intéressant de noter que cette action de l'insuline sur le cholestérol n'est pas aussi rapide et passagère que celle qui s'exerce sur les sucres; en effet, trois ou quatre heures après la piqûre, la glycémie du lapin remonte à son taux initial. Au contraire, nos dosages faits le matin à jeun, vingt-quatre heures après les piqûres d'insuline, montrent la baisse persistante et progressive de la cholestérolémie.

Récemment, avec M. le Professeur Mauriac et P. Broustet, nous avons repris ces expériences⁽⁹⁾.

(9) P. Mauriac, P. Broustet, F.-J. Traissac, Communication à l'Académie de médecine, 29 novembre 1932.

Nous avons été frappés de la chute parallèle de la cholestérinémie et de l'azotémie à la suite des injections d'insuline.

Expérimentalement, l'action de l'insuline sur le métabolisme des protides fut surtout étudiée chez l'animal diabétique, qui est toujours en état de dénutrition azotée; et tous les auteurs reconnaissent que l'insuline rétablit l'équilibre azoté, supprime l'ammoniurie, la créatinurie, etc., et ramène le rapport azoturique à un taux normal.

En somme, l'insuline chez l'animal et l'homme diabétiques favorise le rôle d'épargne joué par les hydrates de carbone vis-à-vis de la déperdition azotée (Feissly, Jeanney, Chapiro). Dernièrement encore, M. Labbé mettait en évidence l'action très nette de l'insuline sur les troubles du métabolisme azoté chez les diabétiques atteints d'insuffisance hépatique.

On ne sait d'ailleurs si l'extrait langheransien agit sur les protides directement ou par l'intermédiaire des hydrates de carbone.

Cependant, d'après les expériences récentes d'Aubertin et Mollaret ⁽¹⁰⁾, il apparaît que chez l'animal normal, en équilibre azoté, « une dose déterminée d'insuline provoque une fixation d'azote dans la mesure où l'organisme dispose dans le même temps de la quantité de glucides nécessaire à la consommation de luxe que détermine cette insuline dans le métabolisme de ces corps ».

L'insuline n'agirait pas directement sur l'équilibre azoté, mais seulement en fonction des sucres qu'elle métabolise et en raison du rôle d'épargne bien connu qu'exercent les glucides dans la nutrition azotée.

Quoi qu'il en soit, il était intéressant d'étudier l'action que l'insuline peut avoir sur l'azotémie des animaux atteints de néphrite chronique.

Les lapins intoxiqués de façon chronique par le nitrate

(10) *C. R. Biol.*, 1932, t. CXI, p. 477.

d'urane suivant la technique que nous avons souvent exposée ne sont pas en état d'hyperazotémie si on les maintient au régime des légumes verts. Mais ils deviennent très rapidement hyperazotémiques si on les soumet au régime du lait, du son et de l'eau.

A ces lapins intoxiqués, qui présentent souvent à la fois de l'azotémie et de l'hypercholestérinémie, nous faisons une injection de 2 unités 1/2 d'insuline, puis nous pratiquons des examens de sang de demi-heure en demi-heure.

	Urée.	Cholestérine.	Glycémie.
Lapin 89.....	0,81	1,33	1,66
Insuline.			
»	0,65	1,28	1
»	0,65	1,16	0,80
»	0,49	1,16	0,57
»	0,49	1	0,54
Lapin 19.....	3,99	0,69	1,66
Insuline.			
»	3,71	0,61	1,91
»	3,42	0,65	1,11
»	2,48	0,57	0,80
»	3,23	0,50	0,34
Lapin 95.....	1,88	1,39	1,25
Insuline.			
»	2,32	1,39	0,97
»	2,27	1,39	0,55
»	2,27	1,19	0,38
»	2,39	0,97	0,38
Lapin 33 normal...	0,59	0,57	0,95
Insuline.			
»	0,55	0,57	0,40
»	0,53	0,57	0,40
»	0,54	0,42	0,40
»	0,65	0,58	0,43

Ces chiffres montrent que sous l'influence de l'injection d'insuline l'azotémie baisse de 40 p. 100 chez un animal, de 19 p. 100 chez un autre; un troisième lapin néphrétique, par contre, ne présenta aucune chute du chiffre de l'urée san-

guine après l'injection. Mais la cholestérolémie fut nettement diminuée chez tous nos animaux. Chez les lapins normaux, le taux d'urée et de cholestérol du sang étant peu élevé, l'action de l'insuline est peu accentuée.

Bref, il ressort de ces expériences que l'action de l'insuline sur l'azotémie des animaux néphrétiques n'est pas absolument constante. La plupart des animaux réagissent dans le même sens, mais pas tous.

Les mêmes constatations peuvent être faites si on pratique un dosage quotidien de l'azotémie le matin chez des animaux à jeun : on s'aperçoit alors que certains lapins néphrétiques, malgré le même régime, ont toujours une azotémie basse pendant la période des injections d'insuline, l'hyperazotémie se montrant quand on cesse les piqûres. D'autres animaux, au contraire, semblent réagir à l'insuline de façon irrégulière.

Le problème ne sera d'ailleurs complètement élucidé qu'en opérant sur des chiens néphrétiques, comme l'ont fait Aubertin et Mollaret sur le chien normal, c'est-à-dire en dressant le bilan azoté, après calcul de l'azote ingéré et de l'azote éliminé.

Quoi qu'il en soit, nos expériences prouvent que chez la plupart des lapins rendus azotémiques par l'intoxication uranique et un régime approprié, l'injection d'insuline entraîne dans les heures qui la suivent une baisse importante du chiffre de l'azotémie et de la cholestérolémie.

Nous aurons à revenir sur ces faits dans la troisième partie de ce travail, où nous nous proposons de tirer des conclusions applicables à la pathologie humaine.

En terminant ce chapitre, rappelons la sensibilité toute spéciale des lapins néphrétiques aux ingestions d'urée. Nous avons dit que l'urée ingérée en petite quantité développe chez le lapin néphrétique une azotémie brusque et rapidement

(41) Mauriac et Aubertin, *Ann. Institut Pasteur*, févr. 1930.

mortelle alors que l'urée sanguine ne s'élève que moyennement chez le lapin normal, qui, lui, résiste longtemps à cette manœuvre.

Enfin, Mauriac et Emile Aubertin ⁽¹⁴⁾ ont montré que les lapins néphrétiques chroniques résistent mal à l'administration de B. C. G., témoignant par là d'un défaut de résistance.

En conclusion, nous voyons que l'étude des effets des variations alimentaires chez les animaux intoxiqués par le nitrate d'urane vient confirmer les données fournies par diverses recherches expérimentales et par la clinique.

Les analyses humérales confirment les troubles profonds du métabolisme général, troubles souvent discrets et mis en évidence par certaines épreuves alimentaires.

Ce qui caractérise avant tout la néphrite à l'urane, c'est le trouble prédominant du métabolisme azoté. Il est évident que cette intoxication expérimentale se rapproche particulièrement de la néphrite azotémique de l'homme. Même en dehors de toute alimentation azotée, l'animal étant mis à la diète hydrique, l'urée s'élève au fur et à mesure de l'intoxication aiguë. Cette élévation est, il est vrai, plus rapide et plus considérable si l'apport d'azote est plus important.

Mais, ce qui confère une physionomie très spéciale à cette néphrite expérimentale, c'est surtout le mode de réaction des lapins néphrétiques *chroniques* soumis à des régimes variés.

Longtemps, nous l'avons déjà signalé, les animaux ont une azotémie évoluant autour du chiffre normal, et à lire le taux de l'urée sanguine, rien ne peut laisser deviner la gravité du syndrome néphrétique. Ce dernier, pour se manifester, a besoin d'être mis en évidence par certaines épreuves, notamment celle de la P. S. P.

A ces épreuves, nous devons ajouter celle de l'azotémie alimentaire provoquée. Dans les conditions normales, surtout étant donné le régime ordinaire des lapins, régime constitué par des légumes verts, l'animal néphrétique chronique maintient l'équilibre de son bilan azoté. Mais si on ajoute à sa ration des aliments riches en azote, l'azotémie se mani-

feste avec une brutalité extrême : l'équilibre instable a été rompu. Or, le lapin normal reste quasiment indifférent à des écarts de régime qui tuent le lapin intoxiqué.

Cette hypersensibilité aux modifications des rations alimentaires se retrouve pour le cholestérol. L'élévation du cholestérol sanguin est particulièrement marquée avec une alimentation lactée.

L'intérêt de ces constatations consiste dans leur analogie avec les faits cliniques et dans l'enseignement qu'elles comportent pour l'établissement du pronostic des néphrites azotémiques.

Trop souvent, en pratique, on juge du pronostic de la néphrite sur une analyse d'urine, un dosage d'urée sanguine ou même une constante d'Ambard. Mais l'évolution de la maladie ne tarde pas à démontrer que les prévisions optimistes étaient mal fondées. Une azotémie légère d'apparence bénigne s'élève rapidement et, l'étape d'alarme vite franchie, le malade est emporté dans des délais qui n'avaient pas été prévus.

Comme chez le lapin, en clinique, le pronostic découle, non pas d'un dosage unique, mais de dosages répétés, et il faut bien savoir qu'une azotémie « au repos » n'a pas une signification suffisante. Ce qui règle le sort d'une néphrite est plutôt la susceptibilité de l'azotémie, la marge disponible éprouvée par une modification de l'apport azoté de l'alimentation. Ce que l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée fournit à la connaissance du diabète, celle de l'hyperazotémie alimentaire doit le fournir également à la connaissance des néphrites.

CHAPITRE VI

LES ŒDEMES AU COURS DE L'INTOXICATION EXPERIMENTALE PAR LE NITRATE D'URANE

Si le syndrome azotémique semble prédominer dans l'intoxication expérimentale par le nitrate d'urane, on peut cependant, sous certaines conditions, provoquer l'apparition d'hydropisie.

Cette méthode a été utilisée pour étudier la pathogénie des œdèmes.

Richter, Georgopoulos, Heinecke et Meyerstein ⁽¹⁾ ont réussi à provoquer l'œdème expérimental. Ces derniers auteurs font ingérer à ces animaux soit de l'eau ordinaire, soit de l'eau salée, et constatent des épanchements au niveau des séreuses; ces épanchements sont plus abondants si l'eau ingérée est salée. Ces auteurs attribuaient l'hydropisie non à une lésion rénale, mais à une cause extrarénale, en particulier à une altération des capillaires. Pearce ⁽²⁾ établit que pour la formation d'œdème, il faut à la fois des lésions rénales, des lésions vasculaires, pléthore hydrémique. Dikson ⁽³⁾ n'a pu obtenir d'œdème spontané qu'une fois sur seize.

I. — Les travaux de Mauriac et d'Aubel.

En 1926 et 1927, Aubel et Mauriac reprennent la question et résument leurs travaux dans le rapport qu'ils présentent

(1) *Deutsch Arch. f. Klin Med.*, 7, 90, 1907, p. 101.

(2) Cité par Dikson.

(3) *The Arch. Med. Int.*, 1912, p. 537.

au Congrès français de médecine de Paris en 1927 sur la physio-pathologie des œdèmes. Ces auteurs provoquent chez le lapin soit une néphrite aiguë, soit une néphrite chronique.

NÉPHRITES AIGÜES. — A des animaux ayant reçu une dose unique et massive d'azotate d'urane de 7 milligrammes, on fait absorber par sondage gastrique 0 gr. 8 de sodium à l'état de sel de soude dans 20, 40 ou 80 cc. d'eau. Lorsque l'animal meurt, vers le cinquième ou septième jour, on constate dans les séreuses des épanchements abondants et, dans ses masses musculaires, en particulier dans la région lombaire, une infiltration considérable. Dans quelques cas, assez rares, l'œdème se localise dans le tissu cellulaire sous-cutané; les séreuses, alors, ne présentent pas d'épanchement.

NÉPHRITES CHRONIQUES. — Chez ces animaux, que l'on fasse absorber ou non des sels de soude, les œdèmes ne se produisent que très exceptionnellement. La préparation des lapins par injection hebdomadaire de 7 milligrammes d'urane a suffi à les rendre réfractaires à la production d'œdème, bien que, histologiquement, chimiquement et par les épreuves de la P. S. P., on puisse constater des lésions et des troubles fonctionnels des reins.

Voici, à titre d'exemple, le protocole d'expérimentation chez trois lapins qui sont intoxiqués progressivement et auxquels on fait ingérer soit de l'eau, soit du NaCl, soit du chlorure de calcium. Chez ces animaux, pas plus que sur deux autres (n^{os} 1 et 58) non rapportés ici et dont l'évolution fut absolument identique, on ne put obtenir d'œdème. Chez d'autres lapins de la même portée soumis à une intoxication aiguë, l'hydropisie était au contraire considérable.

	N° 73				N° 500				N° 75				
	Jours	Poids	Azote urane en mg.	Sol. de NaCl 20 %	Albumine	Poids	Azote urane en mg.	Eau	Albumine	Poids	Azote urane en mg.	Chlorure calcium 20 %	Albumine
Août	3	2.750	7			2.440	7			2.700	7		
	9		7			2.220	7			2.410	7		
	23	2.570	7				7				7		
	28	2.700	0	10 cc.	traces	2.065	0	0	0	2.245	0	10 cc.	0
	31		0	10 cc.			0	0			0	10 cc.	
Sept.	1		0	10 cc.			7	10 cc.			0	10 cc.	
	2	2.470	0	10 cc.		1.935	7	10 cc.		2.245	0	10 cc.	
	3		7	10 cc.			7	10 cc.			7	10 cc.	
	4		7	10 cc.			7	10 cc.			7	10 cc.	
	6		7	10 cc.			0	10 cc.			7	10 cc.	
			7	10 cc.			0	10 cc.			7	10 cc.	
	7		7	10 cc.			0	10 cc.			7	10 cc.	
mêmes doses de nitrate d'urane tous les jours jusqu'au premier octobre													
Oct.	1		7	20 cc.		1.770	7	10 cc.			7	20 cc.	
	2	2.135	7	20 cc.			7	20 cc.		1.745	7	20 cc.	
5 oct. tué <i>Pas d'œdème</i> Reins blancs de volume normal Emacié													
5 octobre tué <i>Pas d'œdème</i> Petit rein rouge Emacié													
2 octobre tué <i>Pas d'œdème</i> Lobe supérieur du poumon droit congestionné en masse Reins blancs de volume normal Très émacié.													

Absence d'œdème au cours de l'intoxication chronique.

Voilà donc une première conclusion : on peut à volonté provoquer la formation d'œdème chez un animal ayant subi une intoxication aiguë par l'azotate d'urane. Cet œdème n'apparaît que difficilement chez l'animal rendu néphrétique chronique par intoxication graduée et prolongée.

Quelles sont les conditions nécessaires à la production d'œdème chez un animal néphrétique aigu ?

On a vu que Heinecke et Meyerstein ont obtenu de l'œdème en faisant ingérer de l'eau salée à des lapins intoxiqués. Les animaux faisaient de la rétention chlorurée analogue à celle décrite chez l'homme par Achard et Loeper et surtout Widal et son école. Il y avait là une confirmation chez l'animal des phénomènes relevés en clinique.

Mais bientôt la théorie de Widal est attaquée dans ce qu'elle a d'absolu.

Les travaux de Magnus-Lévy, de Blum ⁽⁴⁾, de Blum, Aubel et Hansknecht ⁽⁵⁾ tendent à démontrer que la rétention de sel est surtout une rétention de sodium et non pas une rétention chlorurée.

Cette conception de Blum et de son école, acquise grâce aux recherches sur l'homme, fut confirmée par les travaux de Mauriac et d'Aubel, qui, systématiquement sur le lapin, *montrèrent que les sels de soude les plus divers peuvent provoquer l'œdème, alors que les chlorures, autres que le NaCl, n'en provoquent pas.*

Comment se présente l'œdème du lapin ?

Sous deux aspects : 1° un dépôt d'eau dans le péritoine et les espaces lacunaires; 2° une imbibition des muscles et des tissus.

Le liquide d'épanchement est clair, quelquefois sanglant. L'analyse chimique y révèle d'une façon constante une augmentation de sodium, une diminution du chlore, du potassium et du phosphore.

(4) *Presse Médicale*, 29 sept. 1920.

(5) *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, t. XLV, 1921, p. 1244.

Quant aux masses musculaires, elles sont largement infiltrées. Auriat ⁽⁶⁾ en a pratiqué l'examen histologique. Alors que les animaux simplement intoxiqués par l'azotate d'urane sans ingestion de sel ont des muscles de structure absolument normale, les lapins œdématisés présentent des modifications d'autant plus nettes que l'œdème est plus ancien et plus abondant.

Dans ce dernier cas, « les fibres musculaires sont volumineuses dans l'ensemble. Les unes sont constituées par des fibrilles très espacées les unes des autres, laissant entre elles de vastes espaces clairs; les autres, les plus nombreuses, sont colorées de façon homogène par les colorants acides présentant nettement l'aspect de la dégénérescence hyaline.

» Lorsque l'œdème a été toléré pendant longtemps, les fibres, uniformément colorées par les colorants acides, comme il vient d'être dit, prennent des aspects tout à fait variés : dans les unes, le sarcoplasma est creusé de volumineuses vacuoles, tandis que d'autres, plus rares, présentent une membrane rompue, comparable à l'enveloppe d'un sac élastique qui aurait éclaté. Quelques-unes, enfin, sont atrophiées.

» Dans toutes les fibres musculaires, les noyaux sont rares; lorsqu'ils subsistent, ils sont déformés ou fragmentés. La production expérimentale de l'œdème chez le lapin entraînerait donc des lésions importantes des muscles striés. Dans le cas présent, les lésions ne doivent pas être attribuées à l'intoxication par le nitrate d'urane, puisque, lorsque cette intoxication, même prolongée, n'est pas accompagnée d'œdème, les muscles demeurent normaux. »

L'analyse chimique de ces muscles est particulièrement instructive. Nous empruntons les résultats au travail de Boutiron ⁽⁷⁾, d'Aubel, Mauriac et Boutiron ⁽⁸⁾.

(6) *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVI, p. 411.

(7) *C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. XCIV, p. 1131.

(8) *C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. XCV, p. 1537.

	P. 1.000	Eau.	Na	Cl	K
Muscles :	—	—	—	—	—
Lapin normal (moyenne)...		770	0,4	0,3	4,5
Lapin œdématisé.....		780	0,9	0,58	3,1

On constate que la quantité d'eau, de sodium et de chlore est augmentée, celle de potassium diminuée.

D'autre part, Aubel et Mauriac ont montré que si l'on plonge pendant trois heures un muscle dorso-lombaire d'un lapin normal dans un liquide d'œdème expérimental, le muscle gonfle et il se produit entre le liquide et le muscle un échange d'eau et de sel.

Dans un cas, les auteurs obtinrent les résultats suivants particulièrement significatifs :

	P. 100.	Eau.	Na	Cl	K
Muscles :	—	—	—	—	—
Avant.....		66,2	0,035	0,03	0,59
Après.....		72,5	0,32	0,11	0,32
Liquide d'œdème :					
Avant.....		95,7	0,30	0,35	0,06
Après.....		94,9	0,20	0,30	0,10

Les auteurs concluent : « ainsi, avec l'eau, arrivent dans le muscle du Cl et du Na, la proportion de Na étant beaucoup plus forte que celle de Cl, ce qui fait passer le rapport Na/Cl de 1,8 à 4. D'autre part, du potassium sort du muscle pour aller dans le liquide d'œdème. »

De toutes ces recherches, il résulte qu'il y aurait dans la néphrite hydropigène un déséquilibre minéral qui commande une rétention d'eau.

II. — Les travaux de Govaerts.

Govaerts⁽⁹⁾ s'est demandé si les épanchements observés chez les lapins intoxiqués ne pouvaient pas s'expliquer par

(9) *Bull. de l'Acad. royale de méd. de Belgique*, 28 janv. 1928.

des facteurs indépendants d'une action tissulaire des électrolytes.

Des lapins reçoivent 7 milligrammes de nitrate d'urane tous les jours en injections sous-cutanées, et, par sondage gastrique, les uns 80 à 100 cc. de sérum physiologique, les autres la même quantité d'eau pure. Ces animaux, alimentés à discrétion avec des carottes, sont tués au bout de cinq à six jours ou meurent spontanément. On prélève alors le liquide d'œdème.

Dans ces conditions, Govaerts retrouve les différents troubles urinaires rapportés plus haut dans ce travail. En outre, il constate chez les animaux qui absorbent de l'eau salée une anurie complète à partir du troisième jour, alors que, chez les autres, la diurèse continue quelquefois abondante, toujours irrégulière. Si l'on compare la quantité d'urine émise à la valeur d'eau ingérée, on note que la rétention est plus considérable si l'on a fait ingérer de l'eau salée aux animaux. Au contraire, chez 3 animaux sur 5 qui reçoivent de l'eau distillée, la quantité d'urine fut même plus considérable que l'eau absorbée.

L'absorption de chlorure de sodium tend donc à diminuer la diurèse.

Quelle est la relation entre la rétention aqueuse et le volume des épanchements dans les séreuses ?

Si les épanchements sont d'autant plus abondants qu'il y a rétention aqueuse, ils existent cependant dans le cas où le bilan aqueux se marque par une déshydratation. Il n'y a donc pas proportion fidèle entre le volume de l'épanchement et le degré de rétention.

Govaerts, en outre, note la composition du liquide d'épanchement et du sang.

Le liquide d'épanchement est spontanément coagulable, riche en protéine. Sa composition ne diffère pas sensiblement, que les lapins aient reçu de l'eau simple ou de l'eau salée. L'azote non protéique est considérable, d'une valeur se rapprochant de celle du sang au moment de la mort. La

pression osmotique des protéines varie de 5 à 11,5 cm. d'eau.

Dans le sang, la teneur en protéine est réduite et l'azote non protéique s'élève au contraire d'une façon considérable. Quant à la pression osmotique des protéines, elle s'abaisse en proportion de ces substances, sans que la pression par gramme soit modifiée.

En somme :

« 1° Les épanchements observés ne sont pas nécessairement subordonnés à une rétention de chlorure de sodium, puisqu'ils apparaissent aussi chez les animaux qui absorbent de l'eau pure.

» 2° La rétention d'eau dans l'organisme n'est pas une condition indispensable à la formation de ces épanchements, puisqu'ils ont apparu, quoique de façon moins considérable, chez des animaux qui ont uriné plus qu'ils n'ont ingéré d'eau pure. Cependant, le degré de rétention influe sur le volume de l'épanchement. »

Si ces expériences démontrent une fois de plus que le chlorure de sodium favorise la rétention d'eau, il est difficile de dire si ce sel agit en modifiant les tissus ou s'il provoque une altération du rein, amenant ainsi une rétention d'eau.

Par ailleurs, la pression osmotique des protéines du sang, on l'a vu, est nettement diminuée au cours de l'intoxication par l'urane, et nul doute qu'il y ait là une cause mécanique d'une exagération de la filtration et d'une entrave à la réabsorption. En tout cas, Govaerts a relevé que la pression osmotique des protéines est à peu près égale dans le liquide épanché et dans le sang. Or, c'est justement la valeur de la différence entre la pression osmotique de ces deux milieux qui retient l'eau dans les vaisseaux.

Telles sont les constatations de Govaerts : à s'en tenir aux phénomènes observés et sans passer dans le domaine des hypothèses, il semble qu'il faille considérer que, si l'abondance des épanchements est favorisée par la rétention d'eau (rôle du NaCl), l'œdème est avant tout conditionné par la diminution de la différence de pression osmotique des

protéines entre le sang et le milieu interstitiel : la teneur des protéines s'abaissant dans le sang et s'élevant dans le liquide épanché.

Les recherches de Govaerts n'ont pas permis d'établir d'une façon certaine si, chez le lapin néphrétique aigu présentant des œdèmes, il y avait une modification qualitative des protéines sanguines; en particulier, si le rapport sérine/globuline était inversé.

Tout dernièrement, Mauriac et Servantie ⁽¹⁰⁾ ont étudié les modifications de protéines sanguines chez le lapin au cours de la néphrite aiguë avec ou sans œdème.

La production d'œdème est obtenue suivant la technique classique, en faisant ingérer chaque jour aux animaux (intoxiqués par injection unique de 7 mg. de nitrate d'urane) 2 grammes de chlorure de sodium dans 60 cc. d'eau.

Chaque jour, l'urée, les protéines totales, la sérine, la globuline et le rapport sérine/globuline (S/G) sont dosés.

Sur 6 lapins d'expérience, voici, à titre d'exemple, deux protocoles particulièrement significatifs, absolument comparables aux résultats obtenus chez les autres lapins, dont les dosages ne sont pas consignés ici.

JOURS	NÉPHRITE AIGÜE AVEC OÈDÈME					NÉPHRITE AIGÜE SANS OÈDÈME				
	Lapin A 48; — 1 kg 400					Lapin A 90; — 1 kg 500				
	Urée	Protéines totales	Sérine	Globuline	S/G	Urée	Protéines totales	Sérine	Globuline	S/G
1	0,17	68,48	48,90	18,60	2,62	0,11	79,80	57,60	21,40	2,70
2	0,17	72,40	50,56	21,40	2,35	0,17	72,90	52,10	20,10	2,60
3	0,80	66,60	45,80	20,00	2,29	0,55	72,50	51,60	20,60	2,50
4	2,33	63,60	42,75	22,20	2,13	1,57	64,40	45,30	20,30	2,20
5	3,37	Mort.				Mort.				

Sur ce tableau, on constate nettement, en même temps qu'une augmentation considérable de l'urée sanguine, une

(10) *C. R. Soc. Biol.*, Bordeaux 18 nov. 1932.

hypoprotéinémie plus ou moins accusée, avec abaissement portant principalement sur la sérine, mais *sans qu'il y ait inversion du rapport sérine/globuline*.

En outre, et ceci est capital, compte tenu des variations individuelles plus ou moins sensibles, des résultats parfaitement identiques sont obtenus aussi bien dans la néphrite sèche que dans la néphrite hydropigène.

Ainsi donc, *l'apparition d'œdème ne s'accompagne d'aucune modification particulière du rapport S/G, et l'hypoprotéinémie que l'on observe alors n'est pas plus accentuée que dans la néphrite sèche*.

Voilà rapidement réunis les travaux expérimentaux pratiqués sur la formation des œdèmes chez les lapins intoxiqués par le nitrate d'urane. Nous nous en tiendrons là pour le moment. Ultérieurement, nous reviendrons sur ces expériences pour les critiquer et en tirer les conclusions générales sur la contribution qu'elles apportent aux conceptions actuelles de la pathogénie de l'œdème de la néphrite humaine.

DEUXIÈME PARTIE

**Le nitrate d'urane provoque-t-il une néphrite
expérimentale pure ?**

L'hépatonéphrite uranique.

CHAPITRE PREMIER

INTOXICATION EXPERIMENTALE PAR LE NITRATE D'URANE ET NEPHRITE DE L'HOMME

Dans les chapitres précédents, nous avons rapporté les différentes expériences auxquelles a donné lieu l'intoxication par le nitrate d'urane. Les conclusions en ont été, chacune en leur temps, analysées.

Il est nécessaire maintenant de condenser en quelques lignes les faits ci-dessus relatés, de dresser un tableau d'ensemble de l'intoxication par le nitrate d'urane et d'opérer un rapprochement entre le syndrome présenté par les animaux et les néphrites observées chez les hommes.

Selon que le poison est administré à des doses et à des rythmes différents, le nitrate d'urane détermine chez l'animal une intoxication aiguë, subaiguë ou chronique, qui rappelle assez les phénomènes observés chez l'homme au cours de néphrites.

I. — Intoxication aiguë.

Une dose unique de nitrate d'urane supérieure à 5 milligrammes par kilogramme entraîne le plus souvent la mort de l'animal dans des délais variant de trois à huit jours environ.

Le lapin devient apathique, il se déplace peu; il maigrit, son train postérieur se paralyse, l'animal entre dans le coma et meurt, le plus souvent sans présenter de convulsions.

Dès les premiers jours de l'expérience, l'élimination aqueuse est troublée. Quelquefois on peut noter une polyurie abondante, mais la plupart du temps, à condition que la dose

administrée soit suffisante, il s'installe une oligurie marquée pouvant aller jusqu'à l'anurie absolue. L'examen de l'urine indique la présence de quelques cylindres de type granuleux, d'hématies et de leucocytes. L'analyse chimique montre une albuminurie notable, la présence de glycose et une réduction considérable de l'azote urinaire. Souvent, on décèle un excès d'acides aminés et d'ammoniaque. Le coefficient de Maillard est augmenté.

Il existe donc un *syndrome urinaire net*.

En général, l'anurie ne s'accompagne d'aucune hydropisie extérieurement appréciable du vivant de l'animal, même si on lui fait ingérer du sel. Seule la stabilisation du poids peut faire soupçonner une rétention aqueuse; c'est l'examen *post mortem* qui montre la présence d'œdème et d'épanchements souvent abondants. L'importance des œdèmes est particulièrement accrue si l'on administre aux animaux du NaCl et, d'une façon générale, des sels de sodium.

Si, par là, l'intoxication aiguë chez le lapin peut se rapprocher du syndrome hydropigène des néphrites humaines, elle constitue le plus souvent un tableau rappelant assez nettement le *syndrome azotémique*.

L'hyperazotémie est en effet le maître symptôme. Au cours de l'intoxication aiguë chez le lapin, l'urée s'élève d'une façon constante, rapide et considérable, indiquant par son évolution la gravité du pronostic. La cholestérine suit cette ascension. Dès le début de l'intoxication, vers le moment où apparaît l'albumine dans les urines, on constate une acidose qui ne fait que se préciser au cours de l'évolution.

Chaque heure qui passe accuse cette imperméabilité rénale, comme en témoigne l'anurie, les signes de rétention humorale, l'épreuve de P.-S.-P.; rien ne peut entraver l'évolution progressive et fatale de l'intoxication. Les diurétiques divers ne provoquent que des désastres. L'animal, quoi qu'on fasse, meurt en état d'anurie complète.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE. — A l'ouverture, on trouve des

épanchements plus ou moins abondants dans les cavités séreuses. Les masses musculaires sont pâles, œdématisées.

Le rein est peu modifié dans son volume. Il se décapsule normalement. Il est rouge, quelquefois hémorragique à la coupe. La rate, le cœur, présentent un aspect macroscopique normal. Le foie est souvent jaune.

Au microscope, les lésions prédominent au niveau des reins. Le foie présente quelques figures de dégénérescence graisseuse, mais que nous avons toujours trouvées discrètes par rapport à celles observées au cours de l'intoxication chronique.

Sur une coupe du rein, le maximum des lésions s'observe au niveau du tube contourné, de la branche ascendante de l'anse de Henle et du segment intermédiaire. Là, les cellules sont littéralement en voie d'élimination. Elles ont perdu tous les caractères des cellules normales, desquament, laissent à nu la vitrée et obstruent, sous la forme de longs cylindres, la lumière du tube urinifère. Les vaisseaux sont passablement congestionnés, et l'on peut noter une certaine infiltration par des leucocytes et des cellules rondes mobiles dans l'interstice des éléments tubulaires et vasculaires.

INTOXICATION AIGÜE ET NÉPHRITE AIGÜE DE L'HOMME. — Ainsi donc, une injection importante de nitrate d'urane développe chez un lapin une intoxication mortelle qui aboutit à l'établissement d'un syndrome urinaire évoluant vers l'anurie, d'un syndrome azotémique et d'un syndrome hydropique se manifestant surtout après ingestion de sel. Ce tableau, qui reproduit à peu de chose près celui de la néphrite aiguë de l'homme, correspond à des lésions très poussées du parenchyme rénal.

Signes urinaires, signes humoraux, œdèmes, évolution clinique, lésions histologiques, forment un ensemble qui incline à assimiler l'intoxication uranique aiguë et la néphrite aiguë de l'homme. Il nous sera donc permis ici d'emprunter à l'expérimentation des conclusions plus ou moins applicables à l'homme.

II. — Intoxication subaiguë.

Comme toujours en biologie, les sujets témoignent d'une résistance individuelle variable; quelquefois, une injection de nitrate d'urane qui paraissait devoir être mortelle laisse, après une période incertaine, survivre l'animal. Immédiatement après l'administration du poison, apparaissent les mêmes phénomènes que nous venons d'indiquer pour l'intoxication aiguë. Mais, malgré les prévisions, tout s'amende : la diurèse augmente, les cylindres et l'albumine diminuent et parfois disparaissent; l'élimination azotée reprend en même temps que la rétention uréique s'abaisse jusqu'à un taux se rapprochant de la normale. Le pH sanguin lui-même finit par rejoindre sa valeur de départ.

La *restitutio ad integrum* est rare toutefois, et, le plus souvent, il s'installe un état de néphrite chronique.

III. — Intoxication chronique.

Si l'on ne veut pas se fier au hasard de la résistance des lapins, il est plus prudent, pour ne pas tuer l'animal, de ménager l'intoxication.

MÉTHODE D'INTOXICATION. — Si l'on administre à huit jours d'intervalle une dose moyenne d'urane, et cela trois ou quatre fois consécutivement, l'animal acquiert un certain état de résistance et supporte sans dommages apparents des doses considérables et journalières.

Les premières injections ont provoqué les mêmes phénomènes que l'intoxication aiguë, mais plus réduits en durée comme en intensité : l'urée s'élève moyennement et revient au bout de douze jours environ à des taux inférieurs. Il faut même remarquer que, lors de la deuxième ou troisième injection, l'augmentation de l'urée est chaque fois plus discrète; l'azotémie tend à se fixer. C'est à peine si l'apparition ou

l'augmentation de l'albumine et du sucre dans l'urine témoigne de l'action pathogène du nitrate d'urane.

Grâce à cette méthode, on peut conserver ces animaux des mois et des années, sans qu'à première vue rien ne puisse les faire croire malades.

Et cependant un examen plus minutieux indique des troubles profonds et particulièrement intéressants.

Syndrome urinaire. — Ces animaux peuvent être polyuriques, il n'en existe pas moins des signes discrets d'imperméabilité rénale. Le signe le plus évident est la diminution de la P.-S.-P. Cette diminution est considérable, toujours inférieure à 10 p. 100. En outre, l'excrétion azotée est loin d'être normale, elle est souvent réduite. Le coefficient de Maillard est exagéré.

Syndrome sanguin. — L'urée et le cholestérol sont la plupart du temps légèrement augmentés, mais peuvent rester parfois à des taux normaux. Même dans ce dernier cas, on constate une instabilité et une susceptibilité toute particulière de l'urée. Un apport azoté alimentaire tant soit peu exagéré, l'ingestion d'urée, l'institution d'une alimentation lactée, choses qui chez l'animal normal n'ont que peu ou pas de retentissement sur l'urée du sang, déclenchent chez le lapin intoxiqué une hyperazotémie brutale. Si l'on prolonge l'expérience, la mort survient rapidement.

En outre, il est assez difficile de déterminer chez lui un état œdémateux.

Evolution. — Son aspect général est souvent peu florissant; son poids est nettement inférieur à celui d'autres animaux intacts de la même portée. Enfin, cet animal est fragile. La moindre infection expérimentale le tue. Souvent, on le retrouve mort dans sa cage sans que rien n'ait fait prévoir cet accident.

Quoi qu'il en soit, la survie peut être longue.

Comment finissent ces sujets ? Souvent, nous l'avons dit, ils témoignent d'une grande fragilité, qui peut à elle seule expliquer leur mort quand on ne constate aucune des modifications humorales.

Mais à côté de cette éventualité, il en est une autre plus intéressante. On voit ces animaux, dont l'état général somme toute se maintenait, présenter soudain un amaigrissement rapide; ils prennent l'allure des animaux fortement intoxiqués et succombent dans l'espace de quelques jours. Si, au moment de ces accidents que rien ne faisait prévoir, on vient à examiner l'animal, on constate que les signes purement rénaux (oligurie, cylindre) sont ou absents ou discrets. Les témoins les plus fidèles de cette aggravation subite sont le cholestérol et surtout l'urée. Des analyses régulièrement répétées montraient auparavant une azotémie très légèrement exagérée et voici que tout d'un coup l'urée fait un bond et que d'environ 0 g. 20, 0 g. 40, elle passe à 3 grammes, 4 grammes et plus. Lorsque l'animal succombe, il est en pleine hyperazotémie.

Il y a eu comme une flambée, et ce qui frappe l'observateur c'est qu'à l'origine de ce changement d'évolution il ne trouve aucune étiologie suffisante appréciable. Cette étiologie doit exister, mais pour passer ainsi inaperçue elle est de toute nécessité disproportionnée avec l'effet produit. C'est là un des caractères de ce dénouement brutal de l'intoxication chronique.

Anatomie pathologique. — Lorsqu'on sacrifie l'animal, on ne trouve aucune hydropisie notable.

Les reins sont petits, quelquefois rétractés. Ils se décapsulent. A la coupe, leur coloration peut être inégale. Sur le fond rouge du parenchyme peuvent trancher plus ou moins quelques traînées scléreuses.

Le foie est plus pâle, tirant par endroit sur le jaune sale. La rate, le cœur, les gros vaisseaux, ne présentent rien d'anormal à l'œil nu.

L'étude histologique nous apporte des renseignements capitaux. Les lésions frappent et le rein et le foie.

Dans le *rein*, les lésions ont toujours la même localisation que dans la néphrite aiguë, mais les cellules sont rétractées, elles conservent leur place normale. Un fait nouveau : les

glomérules et les vaisseaux sont franchement atteints; ils sont le point de départ d'une sclérose souvent importante.

Dans le *foie*, contrastant avec les lésions plus discrètes de l'intoxication aiguë, on constate de profondes altérations cellulaires des travées de Remak. Par la simple coloration à l'hématéine-éosine lente, on note des difformités cellulaires et des altérations de dégénérescence, témoignant d'une atteinte profonde du foie. Nous y avons suffisamment insisté au chapitre de l'anatomie pathologique pour nous contenter de ce bref aperçu.

Ainsi donc, grâce à l'administration minutieusement graduée du nitrate d'urane, on peut provoquer chez le lapin un état pathologique qui se caractérise par un minimum de signes humoraux contrastant avec une réduction importante de l'élimination de la P.-S.-P.; par contre, l'azotémie, toujours assez réduite, est cependant susceptible de s'élever, soit à la moindre incitation expérimentale, soit spontanément, et entraîner très rapidement la mort. Les examens sanguins et urinaires peuvent également prouver que les divers métabolismes sont tous altérés, quoique à des degrés différents.

INTOXICATION LENTE ET NÉPHRITE CHRONIQUE DE L'HOMME. —
Peut-on dans ces conditions trouver un tableau clinique correspondant chez l'homme ?

Personnellement, nous le croyons. Au cours de nos études, nous avons pu observer certains malades dont l'histoire et l'examen nous ont rappelé les signes et l'évolution du syndrome présenté par nos lapins. Il est fréquent, en effet, de rencontrer des « petits rénaux », assez bien équilibrés; un régime peu rigoureux leur suffit; ils sont souvent hypercholestérolémiques. Mais le moindre excès fait s'élever anormalement leur urée. L'instabilité de leur azotémie, l'épreuve de la P.-S.-P. indiquent le trouble fonctionnel rénal. Ces malades sont de grands fragiles, souvent indisposés, et

qu'une flambée enlève en quelques jours sans que leur azotémie moyenne ait auparavant augmenté dans des proportions qui, d'après les lois de Widal, eussent fait craindre une issue aussi rapide.

Donc, ici encore, sans que nous puissions dire que l'intoxication graduée par nitrate d'urane produise toutes les formes cliniques du mal de Bright (toute la question des anomalies de la tension artérielle reste à étudier chez nos lapins), nous pouvons affirmer que ce toxique parvient à constituer un type néphrétique assez spécial, mais rencontré chez l'homme.

A ce type correspondent des caractères anatomiques particuliers. Chez nos animaux on ne peut pas parler de néphrite pure. Il y a de toute évidence, nous y avons longuement insisté, une *hépato-néphrite*. Tout en laissant au rein la première place, nous devons admettre une participation importante du foie.

Aussi, avant d'interpréter les résultats expérimentaux de l'intoxication uranique, faut-il établir avec quelque précision la part du foie dans les troubles présentés par les lapins.

CHAPITRE II

L'INTERVENTION DU FOIE

Le foie dans la néphrite expérimentale au nitrate d'urane.

Il serait illogique de penser que l'introduction d'un toxique comme l'urane puisse léser le rein à l'exclusion des autres parties de l'organisme, en particulier d'un émonctoire aussi important que le foie.

Il nous est apparu que dans les nombreuses recherches faites sur la néphrite expérimentale à l'urane, l'atteinte du foie a été négligée.

A vouloir ne considérer que la néphrite, beaucoup d'auteurs ont rapporté aux seules lésions rénales des modifications humorales où le foie intervient certainement.

Quels sont donc les arguments qui plaident en faveur d'une participation du foie au cours de l'intoxication uranique ?

I. — Les lésions histologiques.

Nous avons vu au début de ce mémoire que le foie présentait des altérations nettes.

Dans la *néphrite aiguë*, Mac Nider, Nuzum et Rothschild, Garnier et Marek, ont plus ou moins décrit une dégénérescence graisseuse du foie, succédant à une intoxication massive. A la vérité, par les méthodes histologiques simples, comme l'hématéine-éosine lente, qui, par ailleurs, nous a fourni d'excellents renseignements, nous avons été frappés

par la pauvreté relative des altérations en comparaison de celles obtenues au cours d'intoxications chroniques. Ça et là, quelques cellules en voie de dégénérescence graisseuse ou à protoplasma granuleux, une certaine infiltration de cellules **mobiles** et de leucocytes. Peu de chose, en somme.

Mais il faut avouer que ces intoxications massives sont des processus que l'on retrouve rarement en clinique. Il est aussi difficile d'en tirer des conclusions applicables à la pathologie humaine que lorsque L. Bernard et Lœderich étudient les lésions hépatiques en produisant une nécrose rénale bilatérale ou en liant les deux uretères.

Plus intéressante est l'*intoxication chronique*. Dans ce cas, les faits se rapprochent des observations cliniques, et c'est là que nous trouvons les lésions hépatiques les plus nettes. Ce sont des altérations cytologiques, sur lesquelles nous nous sommes longuement étendu. On peut presque parler d'anarchie cellulaire. Les cellules prennent des volumes très différents, donnant à la travée de Remak un aspect tout à fait atypique. Les noyaux prennent des formes anormales, quelquefois vacuolaires. On peut en trouver plusieurs au sein d'une même cellule ou ne pas en trouver du tout. Le protoplasma est en dégénérescence graisseuse ou colloïde. Ces formes pathologiques sont loin de constituer une minorité; il est des cas, au contraire, où elles prédominent.

En somme, le microscope montre avec une netteté indiscutable que le foie est gravement touché au cours de l'intoxication uranique.

Les troubles fonctionnels.

II. — Troubles du métabolisme des hydrates de carbone.

Chez les animaux intoxiqués, on note la glycosurie. Est-ce une glycosurie de type rénal pur ? Faut-il admettre un facteur hépatique ?

Nous avons déjà envisagé ce problème. Il paraît évident

que le rein joue un rôle capital dans cette glycosurie. Cette glycosurie, on s'en souvient, ne s'accompagne pas d'hyperglycémie. Les expériences de double circulation croisée ont permis à Brull et ses collaborateurs de prouver que lorsque le sang d'un néphrétique à l'urane, glycosurique, circulait artificiellement dans un rein normal, ce dernier n'éliminait pas de sucre.

Cependant, le foie nous a paru jouer dans ce trouble métabolique des hydrates de carbone un rôle qui, bien que secondaire, peut avoir cependant quelque importance.

En effet, l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée, si elle nous permet de constater un abaissement du seuil du glucose, c'est-à-dire un diabète rénal, nous montre également, du fait de l'exagération importante et brutale de la glycémie, que le foie retient et fixe mal le glucose ingéré. L'abaissement du seuil de l'élimination du glucose par le rein abrège la durée de l'hyperglycémie, mais il n'en reste pas moins que cette épreuve indique un mauvais fonctionnement du foie.

Enfin, Garnier et Marek signalent au cours d'intoxication chronique, où ils étudient l'accoutumance des lapins, que ces animaux en mourant présentent une hypoglycémie considérable, contrastant avec une azotémie moyenne. D'après ces auteurs, l'accoutumance que présenteraient les animaux ne porte que sur le syndrome azotémique; l'hypoglycémie agonique témoignerait d'une atteinte grave et persistante du foie, dont l'insuffisance serait la cause des accidents mortels.

III. — Troubles du métabolisme azoté.

Juger de l'état fonctionnel du foie au cours d'intoxication par l'urane sur l'étude du métabolisme azoté soulève dès l'abord de nombreuses discussions.

Le métabolisme azoté est en effet, soumis, entre autres, à l'action simultanée du foie et du rein. Si le rein est chargé

d'éliminer les déchets azotés, en particulier l'urée, le foie doit faciliter le travail en opérant une désintégration suffisante des substances fournies par l'alimentation.

a) LES COEFFICIENTS URINAIRES : LE COEFFICIENT DE MAILLARD.

Pour dissocier l'action complexe de ces deux facteurs rénal et hépatique, on a préconisé plusieurs mesures. Ces méthodes ont ceci de commun qu'elles tendent à établir la valeur fonctionnelle du foie en mesurant l'importance relative des déchets azotés imparfaitement dégradés : rapport azoturique, coefficient d'imperfection uréogénique de Maillard, etc.

Mais des travaux récents sont venus ébranler la valeur de ces rapports. On a reconnu, en effet, que le rein influence considérablement des coefficients que l'on croyait ne dépendre uniquement que du foie. C'est ainsi que, par exemple, le coefficient de Maillard, qui reposait sur la mensuration de déchets ammoniacaux, a été particulièrement attaqué. Il est indiscutable que les produits ammoniacaux de l'urine sont fonction, quant à leur abondance, du degré de perméabilité du rein à leur endroit. En outre, Nash et Benedict ont montré que l'ammoniaque est produit au niveau même du rein et sert à neutraliser l'acidose, si fréquente au cours des néphrites.

Aussi a-t-on compliqué, corrigé ces rapports. Mais les nouveaux venus ont été à leur tour attaqués, ne possédant eux aussi qu'une valeur approximative. Le problème garde donc toute sa complexité.

On ne saurait donc, dans l'état actuel des recherches, donner, en ce qui concerne le rôle du foie dans le métabolisme azoté, un coefficient d'une valeur absolue. Mais il n'empêche que certains gardent une valeur relative et que leurs variations surtout peuvent nous donner des renseignements intéressants, à la seule condition de ne pas oublier les réserves qui viennent d'être formulées.

Personnellement, nous nous sommes attaché à l'étude du coefficient de Maillard, et les chiffres que nous avons fournis indiquent que ce dernier est régulièrement augmenté au cours de l'intoxication aiguë et chronique.

Mauriac ⁽¹⁾ a également constaté que le coefficient de Derrien-Clogne (azote dosé par le formol/azote dosé par l'hypobromite) est plus élevé chez le chien intoxiqué.

Tous les auteurs ont montré dans leurs résultats d'analyse urinaire la présence de déchets azotés imparfaitement dégradés, indiquant une insuffisance uréogénique du foie.

Nuzum et Rothschild ont trouvé une forte excrétion d'acide organique.

Delaunay et Mlle Pipat insistent sur l'ammoniurie, qui est très augmentée, ainsi que sur l'excrétion considérable d'azote aminé.

Pribyl trouve également une forte ammoniurie.

Il y a donc un ensemble de faits absolument concordants. Que peut-on en conclure ?

Peut-on affirmer que ce sont là des signes d'imperfection uréogénique du foie ne relevant exclusivement que d'une insuffisance hépatique, en dehors de toute action du rein ? Pribyl n'hésite pas à voir dans l'ammoniurie un effort du rein pour neutraliser l'acidose par la sécrétion d'ammoniaque au niveau même de son parenchyme. Il y aurait là un phénomène analogue à celui qui a été démontré chez l'homme par Nash et Benedict. A l'appui de sa thèse, Pribyl invoque qu'il n'a pas trouvé d'ammoniaque dans le sang.

Mais Delaunay et Mlle Pipat ont démontré qu'à l'état normal le rein du lapin ne sécrète pas d'ammoniaque. Il est assez illogique dès lors de penser que chez un animal intoxiqué, un rein particulièrement déficient puisse acquérir cette nouvelle fonction. D'ailleurs, chez le lapin néphrétique, l'alimentation est suffisamment alcaline pour qu'elle puisse assurer l'équilibre acide-base.

(1) *Journ. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, V. 39, fasc. 4, 1930.

Il est cependant évident que l'on ne peut attribuer exclusivement au foie l'apparition de ces dérivés azotés dans l'urine. Il y a là à coup sûr une augmentation de la perméabilité rénale, comme en témoigne, d'autre part, le passage de l'albumine et du glucose, qui sont normalement retenus, et l'exagération des acides animés, qui, habituellement, ne sont excrétés qu'en quantité minime.

Malgré tout, il semble que le trouble principal soit une insuffisance hépatique, qui seule peut expliquer en particulier cette ammoniurie si considérable. Même en admettant que la valeur des diverses analyses ne soit pas absolue, il existe un faisceau de constatations qui, par la régularité de leurs modifications et leur valeur particulière chez le lapin, tend à prouver que le nitrate d'urane provoque des altérations hépatiques se traduisant par un trouble prononcé du métabolisme azoté.

b) LE RÔLE DU FOIE DANS L'AZOTÉMIE.

La difficulté de dissocier le rôle du foie de celui du rein dans le métabolisme azoté se retrouve également dans l'interprétation clinique de l'urée sanguine. En effet, l'urée que doit éliminer le rein est formée par le foie, et le taux de l'urée peut augmenter dans le sang, non seulement selon le degré de rétention rénale, mais aussi selon les possibilités d'uréopoièse du foie. L'urée peut être toxique, plus qu'on n'a voulu l'admettre d'ailleurs, elle n'en est pas moins le déchet azoté le plus facilement éliminable, le moins nocif pour l'organisme. L'azotémie hépatique est une réaction de défense. Tant que le foie, au cours des néphrites, peut opérer cette transformation en urée, l'hyperazotémie à laquelle contribue le foie est encore un moindre mal.

Or, cette réaction salutaire du foie s'observe au cours des néphrites à l'urane. Nuzum et Rothschild ont montré que l'azote uréique représente normalement 50 p. 100 de l'azote non protéique. En cas de rétention azotée néphrétique, dans

l'intoxication par l'urane, ce rapport se modifie. Probablement, sous l'action heureuse du foie, l'azote uréique s'élève jusqu'à 85 p. 100 de l'azote non protéique.

Roch ⁽²⁾ a bien montré l'importance du rôle du foie dans l'azotémie. Mais il reste malgré tout bien délicat d'apprécier exactement l'importance du facteur hépatique. Il semble, les conditions alimentaires étant fixes, qu'une azotémie constante soit plutôt d'origine rénale, qu'une azotémie variable soit au contraire d'origine hépatique.

Mais si le foie est atteint aussi gravement que le rein lui-même, si le foie a autant de peine à assurer l'uréopoièse que le rein à éliminer l'urée, ne peut-on pas concevoir que le taux de l'urée sanguine perdra beaucoup de sa signification pronostique.

Nous avons, en effet, beaucoup insisté sur l'évolution de nos lapins intoxiqués, qui meurent brutalement sans présenter un accroissement de l'azotémie assez important pour expliquer leur mort. Comme le dit si bien Roch au sujet de cas analogues observés en clinique, « chez l'azotémique en état d'aggravation subite, les choses se passent comme si l'urée, qui n'était pas alors toxique, le devenait tout d'un coup, sans que l'élévation de son taux dans les humeurs soit assez considérable pour permettre d'expliquer une pareille différence ».

Nous ne pouvons nous empêcher de penser que les graves lésions histologiques relevées dans le foie de ces animaux sont vraisemblablement à l'origine de ces morts inopinées. Le foie, épuisé, ne contribue plus, par défaut d'uréopoièse, à l'élévation de l'urée sanguine; la chose n'en est que plus grave. Sans azotémie ascendante, par insuffisance hépatique, l'animal meurt intoxiqué. S'il en est ainsi, le facteur hépatique a faussé les lois pronostiques, si souvent vérifiées, que Widal et Javal ont attachées au taux de l'urée sanguine.

(2) Roch, « Rôle du foie dans l'azotémie », Journées médicales d'Evian, 1929.

Il est d'ailleurs curieux que dans leur traité si complet de pathologie rénale ⁽³⁾ Widal et ses élèves n'envisagent aucunement le rôle, incertain peut-être mais tout au moins à discuter, de l'insuffisance hépatique dans l'azotémie. La constatation des lésions du foie chez les néphrétiques avérés aurait dû pourtant faire poser la question de l'intervention possible du foie dans les syndromes azotémiques.

IV. — Le cholestérol.

Les modifications du cholestérol sanguin sont également constantes au cours de l'intoxication uranique. Ces variations sont en général comparables à celles de l'azotémie; parfois même, elles précèdent celles de l'urée. Les caractères de l'hypercholestérolémie sont comparables à ceux qui ont été signalés dans les néphrites azotémiques par Chauffard. Tout récemment, Gravila et Beranu ⁽⁴⁾ ont noté la régularité de l'hypercholestérolémie dans la néphrite.

L'hypercholestérinémie constatée chez les lapins constitue un argument en faveur de l'altération du foie au cours de l'intoxication par le nitrate d'urane.

L'interprétation de l'hypercholestérinémie uranique prête beaucoup à discussion, et cela parce que le métabolisme du cholestérol est loin d'être élucidé à l'heure actuelle.

On reconnaît au cholestérol deux origines : l'une exogène, l'autre endogène.

L'*origine exogène* est représentée par l'apport alimentaire de graisse, en particulier de stérine. Une fois ingérée, la graisse passe de l'intestin dans le sang par l'intermédiaire du canal thoracique. Aussi constate-t-on une hypercholestérinémie postprandiale transitoire.

Les expériences de Tanhauser et Schraber ⁽⁴⁾ sur les œufs

(3) Widal, *Maladies des reins, Nouveau traité de Médecine*, t. XVII.

(4) Tanhauser et Schraber, *Zeit f. Phy. Ch.*, 1923.

de poules ont montré également que la cholestérine avait une *origine endogène*, puisqu'elle augmente au cours de l'incubation en dehors de tout apport extérieur.

Quelle que soit la source de la cholestérolémie, cette dernière est d'une valeur constante : de 1 gr. 50 à 1 gr. 80 chez l'homme, de 0,35 à 0,40 chez le lapin. Il existe donc dans l'organisme une régulation de la cholestérinémie.

Si divers organes, comme la rate (Abelous et Soula), les surrénales (Chauffard, Guy Laroche et Grigaut), le corps jaune, etc., ont été considérés comme possédant un certain rôle dans cette régulation, on s'accorde pour penser que le foie possède vis-à-vis du cholestérol une triple fonction de synthèse, de mise en réserve et d'élimination.

Reicher ⁽⁵⁾ a montré, en effet, que si l'on soumet un foie à une circulation artificielle de sang saturé de trioléine, on constate une augmentation de la cholestérine à la sortie du foie. La cellule hépatique a donc réalisé la synthèse de la cholestérine à partir de la trioléine.

La teneur du foie en cholestérine augmente par l'administration de cholestérine *per os*. Le foie a donc une fonction de mise en réserve.

Enfin et surtout, la cholestérine est éliminée par la bile sous forme de sels cholaliques.

Il est donc avéré que le foie joue un rôle capital dans le métabolisme du cholestérol. Il ne nous paraît pas imprudent d'attribuer l'hypercholestérinémie de nos animaux à un trouble de l'élimination et peut-être de la mise en réserve de la cholestérine en rapport avec l'insuffisance hépatique provoquée par l'urane. En effet, si le pouvoir de synthèse de la cholestérine n'est pas particulier au foie, le foie seul semble capable de l'éliminer. La cholestérogénèse pourrait donc se poursuivre au cours d'intoxication uranique, même avec un foie déficient, mais l'élimination s'effectue mal, car elle

(5) Reicher, C. R. du XX^e Cong. allemand de médecine de Wiesbaden, 1911.

nécessite un état fonctionnel suffisant du foie, d'où rétention, hypercholestérinémie.

Cette conception s'accorde avec celle des cliniciens qui confèrent à l'hypercholestérinémie des ictères la valeur d'un signe de rétention biliaire.

Ajoutons que Delaunay et Mlle Pipat ont signalé dans quelques cas chez le lapin une urobilinurie qui viendrait confirmer un certain degré d'insuffisance hépatique.

V. — Comment expliquer l'atteinte du foie ?

Ainsi donc, plusieurs arguments inclinent à penser que le foie est gravement atteint dans l'intoxication par le nitrate d'urane. On relève au niveau du foie des lésions histologiques d'une telle netteté qu'elles ne peuvent être discutées; le métabolisme des hydrates de carbone, des protéines et des graisses est considérablement troublé. S'il en est ainsi, quel peut être le mécanisme d'une telle atteinte du foie ?

On peut penser que le foie est frappé *directement* par le poison. Le foie, en effet, exerce sur le sel d'urane ses fonctions antitoxiques et tente de l'éliminer de l'organisme. Karsner, Reimann et Brooks⁽⁶⁾ ont noté chez les chiens intoxiqués la présence de nitrate d'urane dans la bile. Ils ont mesuré que l'animal élimine par cette voie au cours de l'expérience 11,6 p. 100 de la quantité injectée. Il est donc fort probable que le poison lèse les cellules hépatiques chargées de l'excréter.

Mais on peut se demander aussi, si les troubles rénaux ne *retentissent pas secondairement* sur le foie. De nombreuses recherches prouvent que dans le cas de déficience rénale le foie prend en charge, au moins partiellement, certaines fonctions que le rein ne peut plus remplir. Il exerce en particulier son rôle antitoxique sur les poisons insuffisamment éliminés

(6) *Journ. of Med. Research*, nov. 1918, n° 2, p. 174.

par le rein. Ce surcroît de travail, travail qui n'est pas exactement adapté aux fonctions de la cellule hépatique, n'est pas sans retentir fâcheusement sur le foie.

Déjà, chez l'homme, Hanot et son élève Gaume ont attiré l'attention sur l'état du foie dans les néphrites et, en 1895, Gouget, soumettant des lapins à des injections répétées d'urée ou d'urine, note des lésions hépatiques nettes, en particulier une tuméfaction transparente des cellules. L. Bernard et Loederich, et récemment Sacchetto et Oselladore (7), ont confirmé la gravité des lésions hépatiques lorsqu'on opère la suppression anatomique ou fonctionnelle des reins. On ne peut s'empêcher de rapprocher ces lésions anatomo-pathologiques des constatations faites sur nos animaux.

L'état du foie dans la néphrite est loin d'être d'un intérêt secondaire dans l'évolution de la maladie. Le foie peut agir sur la circulation du rein, comme il a été amplement démontré par Villaret et son école, mais c'est surtout le rôle de suppléance antitoxique du foie qui importe ici. Le pronostic de l'intoxication, en effet, semble quelquefois suspendu moins à des lésions rénales, qui souvent sont fixées, qu'à la possibilité pour la cellule hépatique d'exercer plus ou moins longtemps le rôle de défense qui lui est imposé.

Garnier et Marek ont insisté sur la fixité des lésions au niveau du rein chez le lapin intoxiqué graduellement. Nous avons déjà exposé la conception de ces auteurs, qui pensent que, sous certaines conditions, au cours d'intoxication chronique, il se produit un phénomène d'accoutumance vis-à-vis du poison. Mais cette accoutumance semble ne protéger que le rein; le foie continue à pâtir des injections toxiques et règle d'après son état fonctionnel le sort des animaux. Nous nous séparons d'ailleurs de ces auteurs lorsqu'ils affirment que les lésions hépatiques sont uniquement déterminées par l'action directe du nitrate d'urane. Rien ne permet,

(7) Cités par Roch.

selon nous, d'éliminer complètement la possibilité du retentissement sur le foie des troubles fonctionnels rénaux.

Tant que le foie fonctionne suffisamment, il compense la déficience rénale et l'équilibre se maintient. Il n'est pas rare en clinique d'observer des néphrétiques avérés avec un état général floride; de même, certains de nos lapins conservent pendant leur intoxication chronique un aspect extérieur absolument normal. Mais ces rénaux sont essentiellement fragiles, et au cours de ce travail nous nous sommes attaché à signaler combien nos animaux, malgré l'apparence, avaient une résistance diminuée. Les *aggravations subites* que présentent les néphrétiques chroniques ne coïncident pas toujours avec une accentuation suffisante des signes purement rénaux : cylindres, anurie — et même de l'urée — et l'on en vient à penser que les accidents observés relèvent peut-être d'une cause extrarénale. L'équilibre que maintenait l'effort continu de la glande hépatique ne se serait-il pas rompu ?

Comme l'écrit Roch : « De quelque manière que nous envisagions la physiopathologie d'un azotémique en voie d'aggravation, nous nous trouvons en présence d'un cercle vicieux auquel participe la glande hépatique. Celle-ci résiste bien. Par sa masse, par ses capacités fonctionnelles considérables, le parenchyme hépatique tient longtemps. Mais lorsqu'il cède, c'est la clef de voûte de la résistance organique qui manque, c'est le désastre rapide et irrémédiable. »

VI. — L'hépatonéphrite uranique.

De toute façon, que l'on admette que les lésions et les troubles fonctionnels du foie soient le fait d'une action directe du poison, d'une action indirecte de l'insuffisance rénale ou d'une action mixte, il n'en reste pas moins que l'intoxication par le nitrate d'urane développe chez l'animal non seulement une affection purement rénale, mais bien une *hépatonéphrite* typique.

Cette classification de l'intoxication expérimentale par l'urane dans le cadre des hépato-néphrites nous paraît d'un intérêt certain.

L'intoxication par l'urane nous fournit un type précieux de maladie expérimentale, car on retrouve en clinique des syndromes analogues au cours de certaines toxi-infections et de certaines intoxications (arsenic, arséno-benzol, chloroforme, phosphore, etc.).

Au cours des néphrites vraies, chez l'homme, le foie, sans être aussi gravement altéré, paraît cependant certainement atteint, soit par la même cause pathogène qui frappe le rein, soit par retentissement secondaire du trouble fonctionnel rénal.

Cette étude pourra aider le clinicien à acquérir une plus juste notion de ce qu'il peut attendre du foie dans son rôle de suppléance, de protection au cours des néphrites, et des dangers qu'annoncent les moindres signes de fléchissement hépatique. D'un tel problème plus nettement posé peuvent naître des essais thérapeutiques heureux.

Enfin, une fois bien précisée la nature exacte des effets de l'intoxication uranique, ce travail permet de mieux comprendre certains points controversés de la pathologie rénale.

Il met en garde contre les interprétations trop faciles des phénomènes relevés chez nos animaux, phénomènes que beaucoup ont tendance à attribuer uniquement au rein. La juste appréciation du facteur hépatique nous permettra d'établir à ce sujet des notions pathogéniques plus exactes.

Aussi, dans la fin de ce mémoire, nous proposons-nous d'envisager quelques problèmes posés par l'étude des néphrites et d'exposer à ce sujet les éclaircissements apportés par l'expérimentation sur les lapins intoxiqués par le nitrate d'urane.

TROISIÈME PARTIE

**Contribution apportée
par l'intoxication uranique expérimentale
à l'étude
de la pathogénie des néphrites.**

L'étude de l'intoxication expérimentale par le nitrate d'urane a permis d'analyser tour à tour la plupart des problèmes que pose la pathologie rénale.

Pour terminer, il serait utile de reprendre dans un travail de synthèse ces mêmes problèmes et d'établir à leur sujet une mise au point. Mais cette revue générale des questions innombrables soulevées par l'étude des néphrites dépasserait de beaucoup l'importance de ce mémoire.

Il est nécessaire de se limiter à quelques points seulement où l'intoxication uranique apporte plus particulièrement des précisions : la pathogénie des modifications de la diurèse, des œdèmes, de l'albuminurie, la valeur pratique de l'épreuve de la P.-S.-P., et l'action de l'insuline dans les néphrites.

Cette méthode, il est vrai, expose à des redites; nous aurons à revenir, dans les chapitres qui vont suivre, sur les expériences que nous avons précédemment analysées. Par contre, il nous a semblé qu'ainsi ce travail gagnait en clarté. Libéré des détails des protocoles d'expérience, le lecteur pourra mieux saisir dans son ensemble un problème dont les données se trouvent plus condensées et appliquer avec plus de bénéfice les conclusions expérimentales à l'étude pathogénique des néphrites de l'homme.

CHAPITRE PREMIER

PATHOGENIE DES MODIFICATIONS DE LA DIURESE AU COURS DES NEPHRITES

I. — La diurèse au cours de la néphrite chez l'homme.

La quantité d'urine éliminée varie dans les différents types de néphrites. Dans les néphrites aiguës, l'atteinte du rein se traduit par une diminution notable de la diurèse, diminution qui peut aller jusqu'à l'anurie. Au moment de la convalescence, une crise urinaire annonce la guérison.

Dans les néphrites chroniques de l'homme, plusieurs types peuvent se présenter :

D'une part, un type oligurique, coexistant le plus souvent avec l'œdème périphérique ou des épanchements. Diverses épreuves : la polyurie provoquée, les pesées quotidiennes indiquent qu'il y a rétention de l'eau ou retard de son élimination.

D'autre part, un type polyurique, bien classique. Ici pas de rétention aqueuse, pas d'œdème. Cet état de la diurèse n'est pas définitif. Une polyurie peut marquer la terminaison heureuse d'une néphropathie aiguë oligurique. Par ailleurs, la néphrite chronique polyurique évolue quelquefois spontanément vers la réduction progressive de l'élimination urinaire, et il n'est pas rare de voir ces néphrétiques hypertendus, azotémiques et polyuriques devenir peut à peu anuriques et entrer à ce moment dans le coma.

Ces notions sont trop classiques pour y insister davantage.

On se souvient que nos lapins intoxiqués présentent des phénomènes absolument comparables.

Quelle est donc la nature des variations de la diurèse ? Quelle explication peut-on en donner et est-il possible d'en induire telle ou telle altération anatomique ?

On connaît la complexité des études physiologiques qui ont voulu fixer aux différents éléments du tube urinifère un rôle particulier dans l'élimination de l'eau. La question est loin d'être résolue. En ce qui concerne la néphrite à l'urane, aucun travail à notre connaissance n'a été effectué pour établir une relation nette entre le degré de la diurèse et les altérations histologiques du parenchyme rénal.

Sans pousser davantage la question histo-physiologique, rappelons que la diurèse est commandée par divers facteurs, en particulier l'état fonctionnel du parenchyme, la circulation sanguine, l'état physico-chimique du sang, et surtout la nature et l'abondance des produits à éliminer.

Or, ici, l'expérimentation a apporté quelques éléments d'un certain intérêt.

II. — Pathogénie de la polyurie dans la néphrite expérimentale.

Brull et Fanielle, grâce à leur expérience de circulation croisée, dans laquelle ils mettent en relation un rein normal isolé avec les vaisseaux d'un animal sain ou néphrétique, parviennent à dissocier ce qui, dans la diurèse, revient au filtre ou à une cause extra-rénale.

Un fait est caractéristique. Lorsque le sang d'un néphrétique hyperazotémique, polyurique, traverse un rein normal, le débit urinaire de ce rein est nettement supérieur au débit obtenu dans les mêmes conditions avec le sang d'un animal normal. *Cela démontre que la polyurie néphrétique est la conséquence directe des troubles de la constitution du sang et non de l'état du tube urinifère.*

Quel est le mécanisme de cette action ? Tout se passe comme si le sang contenait un élément dont la nature active la filtration. Est-ce que la surcharge du sang en substance normalement éliminée, comme l'urée, agit sur le pouvoir de filtration de la cellule elle-même (Mac Nider) ? Ne faut-il pas penser plutôt que ces substances en rétention excitent le système vaso-moteur et produisent des modifications circulatoires ? C'est à cette dernière solution que se rangent certains expérimentateurs; ils constatent, en effet, que le débit de la veine rénale du rein artificiellement perfusé est considérablement augmenté, même si la pression sanguine générale du donneur néphrétique est basse. Par ailleurs, on a montré histologiquement que le plus souvent l'importance de la diurèse était en relation avec l'état des vaisseaux du rein.

Il est fort difficile de connaître quel est l'élément qui dans le sang est à l'origine de ces phénomènes.

Serait-ce l'urée ? L'urée, étant données la commodité de son dosage et la suffisante fidélité de sa valeur pronostique, a été longtemps considérée comme l'élément le plus actif des produits retenus au cours des néphrites. A l'heure actuelle, son rôle est discuté.

En étudiant les chiffres fournis par Brull et Fanielle, on peut constater que l'élimination urinaire du rein en circulation croisée augmente avec le taux de l'urée du sang du donneur. Mais cette augmentation de la diurèse n'est pas exactement proportionnelle à l'élévation de l'urée sanguine. On note que le débit urinaire s'accroît d'une façon plus importante encore que peut le faire prévoir le degré d'azotémie. Ces faits permettent peut-être de penser que d'autres éléments que l'urée sont à l'origine de l'accroissement de la diurèse et que la rétention azotée n'a le plus souvent que la valeur relative d'un témoin.

Si ce n'est à l'urée, à quelle substance faut-il attribuer cette action sur la diurèse ? Peut-être à ces mêmes substances que l'on a cru en cause dans l'intoxication dite uré-

mique. Quel est, par exemple, le rôle de l'azote résiduel, de la polypeptidémie, de la créatinine, de la guadinine, etc. ? Aucune expérience, sur le lapin, ne permet d'apporter une solution au problème.

III. — Mécanisme de l'oligurie de la néphrite expérimentale.

Quant à l'*oligurie* ou à l'anurie, les expériences sont également concluantes. Elles montrent qu'ici encore l'anastomose d'un rein normal avec la circulation d'un animal oligurique déclenche une sécrétion urinaire nettement exagérée; il s'installe une polyurie en rapport inverse de l'oligurie du donneur. Par contre, lorsqu'un rein néphrétique oligurique reçoit un sang normal, le débit urinaire reste réduit dans les mêmes proportions.

Il y a donc à l'origine de l'oligurie une cause proprement rénale, une cause organique.

Ainsi donc, l'étude de la néphrite expérimentale par le nitrate d'urane permet de concevoir la pathogénie des variations de la diurèse au cours des néphrites.

Les substances anormalement retenues suscitent de la part du rein un effort de filtration qu'une dilution exagérée facilite. Il s'agit là d'un processus de défense qui témoigne encore de la possibilité d'une certaine activité fonctionnelle du rein.

Si, au contraire, les lésions rénales deviennent par trop importantes, la filtration de l'eau même diminue. Cette difficulté du passage de l'eau à travers le rein marque que les lésions du parenchyme sont parvenues à un degré de gravité extrême. La néphrite est arrivée à sa phase terminale.

Mais l'oligurie peut être due, non pas uniquement à un défaut de filtration, mais aussi à la rétention de l'eau dans l'organisme sous l'effet de rétention de sodium, de modification des protéines et de divers autres facteurs générateurs d'œdèmes. De cette fixation de l'eau par les tissus, il s'en-

suit une diminution de la diurèse, mais ici le mécanisme est tout différent du cas précédent et le pronostic de cette oligurie est beaucoup moins sombre. Une thérapeutique appropriée peut, au moins en partie, l'amender.

Donc l'oligurie peut avoir à l'origine soit un défaut de filtration, soit une rétention d'eau.

Le défaut de filtration est dû à une cause rénale. L'oligurie par rétention aqueuse et la polyurie ont à l'origine un trouble humoral, une cause extrarénale.

Les diurétiques. — Quelle peut être l'action thérapeutique contre ces modifications de la diurèse ?

La polyurie est une réaction salutaire que le médecin doit favoriser de son mieux.

L'oligurie par rétention d'eau répond au régime sans sel.

Plus délicate est l'étude des produits prétendus diurétiques au cours de l'oligurie par défaut de filtration. Nous avons exposé en détail les recherches nombreuses qui s'accordent toutes pour établir la nocivité de ces médicaments au cours des poussées aiguës. Quand on voit, pièces en main, l'importance et la nature des lésions, on conçoit l'inanité et le danger des diurétiques. Seules les tentatives de décongestion des reins, associées aux essais de vicariance par les voies intestinales ou cutanées, paraissent logiques et s'avèrent en tout cas sans danger.

Au cours des néphrites chroniques, les diurétiques comme la théobromine peuvent augmenter la diurèse; mais nous avons noté que cette polyurie est artificielle; aucune amélioration de la P.-S.-P. n'a pu être constatée sous l'effet de cette médication. Dans ces conditions, il convient de formuler sur l'action des diurétiques au cours des néphrites chroniques certaines réserves et de se borner le plus souvent à rechercher si l'oligurie n'est pas en relation avec une rétention d'eau qui puisse céder à un régime approprié.

CHAPITRE II

PATHOGENIE DE L'ALBUMINURIE NEPHRETIQUE

Les études sur la pathogénie de l'albuminurie ont fait couler l'encre à flots. Tout comme les œdèmes, l'albuminurie est un des problèmes de la pathologie générale les plus difficiles à résoudre.

Du point de vue pratique, une question se pose : quel est le rôle du rein dans l'apparition de l'albumine ? De la réponse à cette question découle la valeur diagnostique et pronostique de l'albuminurie.

I. — Au cours de la néphrite uranique, on ne peut éliminer le rôle capital du rein dans l'albuminurie.

L'intoxication par l'urane vient en effet apporter au problème quelque élément de précision.

L'albumine des lapins est en général d'importance moyenne.

Elle apparaît dès les premières heures de l'intoxication aiguë et persiste jusqu'à la mort de l'animal.

Au cours de l'intoxication prolongée, la courbe d'élimination de l'albumine est assez particulière. Nous avons vu que Garnier, Schulmann et Marek ont provoqué chez le lapin une intoxication prolongée en injectant, à intervalles de temps suffisant, des doses de toxiques graduellement croissantes. A chaque injection, l'albuminurie augmente.

L'albuminurie témoigne donc fidèlement de l'action persistante du poison. Cette albuminurie persistante contraste avec la fixité de l'azotémie normale des animaux. Ces intoxi-

cations successives laissent, en effet, indifférent le taux de l'urée sanguine.

Cette fixité de l'azotémie marquerait, d'après les auteurs, une accoutumance à laquelle échappe l'albuminurie. Cela tendrait à prouver que l'origine de l'albuminurie est extrarénale.

Cette conclusion nous paraît fort discutable.

De ce que l'azotémie reste normale chez des lapins intoxiqués albuminuriques, on n'est pas en droit d'affirmer que le fonctionnement du rein est normal et de donner de ce fait à l'albumine une origine extrarénale.

En effet, l'azotémie normale peut très bien s'expliquer, au moins en partie, par le régime habituel des lapins. L'alimentation de ces animaux est pauvre en azote et, dans ces conditions, des reins, même fortement lésés, peuvent assumer une élimination suffisante de l'urée. Cette explication semble légitime quand on considère l'expérience de Mauriac. On a vu que si l'on fait ingérer de petites quantités d'urée à des lapins, les animaux intoxiqués présentent une hyperazotémie tandis que les normaux n'en présentent pas; les premiers succombent tandis que les seconds résistent, si du moins l'épreuve n'est pas trop prolongée.

Il semble bien que l'on doive rapporter la faible teneur du sang en urée chez les lapins intoxiqués chroniques, non pas à une insensibilisation du rein vis-à-vis du toxique, mais au fait que l'urée à éliminer est, normalement, en quantité minime et ne dépasse pas les possibilités, même diminuées, de l'excrétion rénale.

Si l'albuminurie persiste ou augmente à chaque injection de toxique, c'est qu'il s'agit là d'un signe plus sensible que les modifications de l'urée sanguine. L'excrétion de l'urée peut n'exiger en effet pour être satisfaisante, surtout dans les conditions normales de l'alimentation des lapins, qu'une faible partie de parenchyme sain ou fonctionnellement suffisant. On s'en aperçoit d'ailleurs en clinique; il n'est pas

rare d'observer des cas de tuberculose rénale où, après néphrectomie, le second rein, atteint à son tour, détruit partiellement, assure cependant une élimination d'urée longtemps satisfaisante.

Par conséquent, l'élimination suffisante de l'urée peut être assurée par un rein atteint de lésions diverses. On ne saurait conclure de l'existence d'une azotémie normale à l'intégrité de la glande.

Au contraire, l'albuminurie, témoin de la lésion rénale, et non conséquence de la défaillance fonctionnelle, traduira, avec beaucoup plus de fidélité les atteintes du parenchyme rénal.

Enfin, nous sommes habitués en clinique, depuis les études de Widal, à observer la dissociation des syndromes (sanguin, urinaire, hydropique) et leur combinaison variée au cours des néphrites confirmées anatomiquement. Pourquoi ne pas admettre la même chose chez nos lapins. Si nos animaux présentent de l'albumine et pas d'hyperazotémie, est-on obligé de croire que le rein est accoutumé à l'action du produit néphrotoxique et que l'albuminurie n'est pas conditionnée essentiellement par la néphrite ? Nous ne le pensons pas.

Que l'albumine urinaire soit d'origine extrarénale, les expériences de Garnier, Schulmann et Marek n'en apportent guère la preuve; en tout cas, elles ne permettent pas d'éliminer le rôle primordial du rein, dont les lésions anatomiques sont si importantes.

II. — La lésion du rein facilite l'albuminurie.

D'autre part, Castaigne et ses collaborateurs ont montré, comme il l'a été dit ailleurs, qu'un chien pouvait recevoir en injections sous-cutanées du blanc d'œuf sans présenter d'albuminurie, à condition que la dose administrée ne soit pas trop considérable (moins de 10 centimètres cubes). Si l'animal, au contraire, a été légèrement intoxiqué par le

nitrate d'urane, l'albuminurie apparaît pour des doses minimales de blanc d'œuf.

Ainsi, une légère altération rénale facilite l'apparition de l'albuminurie provoquée.

III. — La lésion du rein est nécessaire pour qu'il y ait albuminurie.

Considérant les expériences de Castaigne, on remarque que l'albuminurie semble pouvoir apparaître en dehors de toute lésion rénale antérieure, à la condition que la dose de blanc d'œuf injectée soit suffisante. L'injection d'urane ne fait que faciliter l'albuminurie. En outre, nous avons relaté que l'ingestion de lait provoquait une albuminurie importante chez un lapin normal. S'il est vrai que la même expérience sur un lapin déjà intoxiqué par le nitrate d'urane entraîne une albuminurie plus considérable, l'albuminurie n'en apparaît pas moins chez un animal sain.

Dans ces conditions, on peut se demander si la lésion rénale est bien nécessaire pour laisser passer l'albumine.

La réponse est simple. Elle est fournie par le microscope. Si l'on examine une coupe de rein albuminurique par ingestion de lait, on découvre des lésions typiques de néphrite. Les albumines du lait ingérées à dose importante se sont comportées comme un véritable toxique pour le rein.

En nous plaçant dans le cadre des expériences précitées, on peut affirmer que c'est bien l'état du rein qui conditionne l'albuminurie.

Enfin Brull et Fanielle ont montré par leur méthode de circulation croisée qu'un rein isolé normal branché sur la circulation d'un chien néphrétique albuminurique ne laisse pas filtrer l'albumine.

Un rein normal s'oppose donc au passage de l'albumine.

IV. — Mécanisme de l'albuminurie.

Donc, on est en droit d'affirmer, dans le cadre de nos expériences, que c'est bien l'état du rein qui conditionne l'albuminurie.

Par quel mécanisme ?

Avant toute observation, par le simple raisonnement, on peut concevoir que l'albuminurie peut être provoquée soit par trouble fonctionnel, soit par altération organique du rein. Or, c'est bien là ce que confirme l'expérimentation.

On sait, en effet, que le système circulatoire joue un rôle évident dans la genèse de l'albuminurie. La ligature incomplète de l'artère rénale (Hermann et Ornbeck), un simple fil posé sur la veine rénale (Courcoux), suffisent à faire apparaître l'albumine.

De même, l'albuminurie provoquée par Cl. Bernard en piquant le IV^e ventricule, par Vulpian en sectionnant le grand splanchnique, etc., a été expliquée par les troubles vasomoteurs consécutifs à ces excitations nerveuses.

Or, l'examen des coupes montre dans le rein néphrétique chronique des altérations vasculaires nettes, dans le rein néphrétique aigu une congestion telle que l'on est obligé d'admettre des troubles circulatoires évidents responsables, au moins en partie, de l'albuminurie des animaux.

Mais à côté de ces troubles fonctionnels, les altérations cellulaires du tube urinifère sont trop importantes pour qu'on ne les considère pas comme le facteur principal de l'albuminurie. Normalement, en effet, la cellule rénale offre aux albumines une barrière solide, dont la destruction explique suffisamment l'apparition de l'albuminurie.

V. — Facteurs extrarénaux de l'albuminurie.

Si un trouble rénal est nécessaire pour laisser passer l'albumine, est-ce que le trouble rénal suffit, en soi, pour faire apparaître l'albuminurie ?

Sans doute, puisque par exemple un simple fil sur la veine rénale, en provoquant des troubles circulatoires, entraîne l'albuminurie.

Mais cela n'élimine pas l'influence possible de certains *facteurs extrarénaux*.

En effet, dans l'expérience de Castaigne, l'albumine n'apparaît pas chez le chien normal si la dose est peu considérable. Comment expliquer le rôle du facteur quantité ? On peut supposer qu'une albumine n'agit sur le rein qu'à la condition d'être hétérogène. Or, il est prouvé que le rôle du foie est précisément d'« animaliser » les albumines introduites dans l'organisme. Tant que la dose administrée ne dépasse pas le potentiel de transformation du foie, elle n'a aucun pouvoir toxique ; ce n'est qu'une fois débordée, que la glande hépatique laisse circuler les albumines hétérogènes qui iront léser le rein. Cette hypothèse semble se confirmer par le fait que l'organisme retient une partie considérable des albumines injectées ; elles ont été probablement fixées ou transformées par le foie.

Nous savons combien le foie est touché par le nitrate d'urane. Aussi, est-on en droit de supposer que l'altération du foie constitue un facteur important dans la pathogénie de l'albuminurie.

VI. — D'où provient l'albumine urinaire ?

La désintégration cellulaire du tube urinifère, les leucocytes, ne peuvent apporter une explication suffisante pour légitimer la quantité considérable d'albumine. Mais chez le

lapin, la quantité d'albumine est minime. En outre, dans les conditions normales d'alimentation des lapins, on ne peut faire entrer en jeu les albumines alimentaires; nous avons constaté que, même à la diète hydrique, les lapins font de l'albumine.

Désintégration cellulaire rénale, régime alimentaire, ne peuvent être que des éléments favorisants.

Par élimination, il reste donc à se demander si l'albumine provient des tissus ou du sérum.

Kellaway, Davies et Williams ont, nous l'avons vu, tenté de différencier les albumines urinaires par la méthode des antigènes. Chez les lapins intoxiqués par l'urane, ils ont décelé des albumines plasmatiques et des protéines autres que celles du sang. Quoi qu'on puisse penser de cette méthode de recherches, il semblerait prouvé que les albumines normales du sérum ne passent pas dans l'urine. En particulier, le rapport sérine/globuline n'est pas le même dans l'urine et dans le sang. Il semblerait qu'il s'agisse d'albumines anormales du sang.

S'il en est ainsi, quelle serait la cause de cette modification des albumines sanguines?

M. Fischer croit que l'albuminurie est la conséquence de l'acidose. L'acidité agirait en transformant le « gel » protoplasmique en un « sol » qui peut traverser le tube urinaire.

Contre cette théorie s'allient les conclusions expérimentales de Karsner, Reimann et Brooks relatées plus haut. Ces auteurs ont déterminé, en effet, que l'acidose apparaît à la suite, souvent en *même temps, mais jamais avant l'albuminurie*.

L'acidose, étant secondaire, ne peut provoquer l'albuminurie.

En somme, l'expérimentation par le nitrate d'urane apporte quelques précisions sur le rôle du rein dans la pathogénie de l'albuminurie

Pour qu'il y ait albuminurie, il faut et il suffit qu'il y ait,

soit un trouble fonctionnel (surtout circulatoire), soit une altération anatomique du rein.

Par ailleurs, il semble que des facteurs extrarénaux — le foie en particulier — puissent entrer en jeu dans la pathogénie de l'albuminurie.

L'albumine urinaire paraît avoir surtout une origine extrarénale. Le plus souvent, il s'agit d'albumines anormales qui proviennent soit des tissus, soit du sang altéré, et qui traversent un rein lésé. Le passage de l'albumine ne s'effectue pas d'ailleurs sans léser le rein. Il s'établit de ce fait un cercle vicieux. Un rein néphrétique laisse filtrer l'albumine, dont le passage aggrave les lésions de l'organe.

Les conclusions apportées par l'intoxication uranique ne permettent pas toutefois de considérer toutes les albuminuries comme relevant d'une même et unique pathogénie. L'albuminurie n'est pas une. Elle se présente avec des caractères divers, au milieu d'autres éléments particuliers. Les causes en sont assurément multiples. Mais dans le cas bien déterminé de cette expérimentation, chez ces animaux frappés d'hépatonéphrite, la pathogénie de l'albuminurie, le rôle du rein, s'éclairent relativement et se précisent assez pour que, par assimilation, on puisse mieux concevoir ce problème chez l'homme.

CHAPITRE III

PATHOGENIE DES ŒDEMES NEPHRETQUES

L'intoxication des lapins par l'urane permet de provoquer expérimentalement la formation d'œdèmes.

Pour exposer avec plus de clarté les acquisitions dues à cette méthode, il faut tout d'abord résumer les diverses théories qui ont été invoquées dans la pathogénie de l'hydropisie brightique chez l'homme. Ces conceptions pathogéniques remises en mémoire, on pourra plus utilement rappeler quels sont les facteurs qui entrent en jeu dans la production de l'œdème expérimental du lapin. Enfin, après avoir critiqué les faits et l'assimilation de l'œdème brightique de l'homme à celui des lapins, nous verrons dans quelles mesures les données de l'intoxication par le nitrate d'urane contribuent à éclairer le problème si délicat de la pathogénie des œdèmes néphrétiques.

I. — Pathogénie de l'œdème brightique chez l'homme.

Un liquide d'œdème prélevé chez un brightique est à peu près incolore et ne se coagule pas spontanément. Il est riche en albumine, en chlore et en sodium. La quantité de liquide retenue peut être considérable. On peut aisément s'en rendre compte par la méthode de la pesée.

Achard a établi que les mailles du tissu cellulaire délimitent des cavités virtuelles dans lesquelles il existe une circulation de sérosité où baignent les parenchymes et où se produisent les échanges. C'est un milieu intermédiaire entre les capillaires artériels d'apport et les capillaires veineux et lymphatiques de retour.

L'œdème paraît être une stase ou une pléthore de cette circulation interstitielle.

La mécanique de ce milieu est soumise à de nombreuses influences. D'une part, elle est fonction de la circulation sanguine — de l'état myocarde, des vaisseaux et du système vaso-moteur — dont le mauvais fonctionnement entraîne une stase localisée (phlébite) ou généralisée (anasarque asytolique).

Par ailleurs, le métabolisme de l'eau peut être troublé. L'eau, si elle est retenue dans l'organisme, s'accumule dans le système lacunaire ou dans les cavités séreuses naturelles, et l'hydropisie se trouve alors constituée.

Quel que soit le mécanisme invoqué, il y a passage d'eau des vaisseaux vers le système lacunaire; tout le problème consiste à savoir quelles sont les lois qui régissent le passage de l'eau dans les tissus.

Un fait est patent : l'analyse montre que le liquide interstitiel est absolument différent et du sérum sanguin et de la lymphe. Il ne s'agit donc pas seulement d'une filtration, puisqu'il n'y a pas identité absolue. La pression sanguine ne peut pas entièrement expliquer le phénomène, car ces échanges ont un caractère électif tout à fait particulier.

Comme tout se passe au niveau de la paroi endothéliale du capillaire qui sépare le système lacunaire du système vasculaire, Heidenhain pense que les cellules endothéliales ont un pouvoir de sécrétion. D'un côté elles puiseraient électivement telle ou telle substance qu'elles sécrèteraient de l'autre.

1° L'ÉQUILIBRE OSMOTIQUE DES CRISTALLOÏDES.

Winter, par ailleurs, croit que ce phénomène est dominé par des facteurs purement physiques : la paroi capillaire est une membrane semi-perméable, à travers laquelle les échan-

ges se font selon les nécessités de la vie cellulaire. Les échanges cellulaires, en effet, entraînent une perpétuelle variation de la constitution physico-chimique du liquide interstitiel. C'est à chaque instant que l'équilibre osmotique doit être rétabli entre le milieu vasculaire et le milieu lacunaire. Pour conserver la fixité nécessaire de la concentration moléculaire du liquide interstitiel, il se produit des courants continus entre les deux milieux. L'hypertonie du liquide lacunaire provoque la formation d'un courant dirigé des vaisseaux vers le système lacunaire. L'hypotonie du milieu vasculaire entraîne les mêmes conséquences. Un tel passage d'eau dans la circulation interstitielle pour rétablir l'équilibre moléculaire peut rendre compte de la surcharge aqueuse des tissus au cours de l'hydropisie.

Quels sont, dans le mal de Bright, les cristalloïdes dont la présence en excès au sein du milieu interstitiel peut amener cette rupture de l'équilibre osmotique?

2° LA RÉTENTION CHLORURÉE.

Widal et son école ont prouvé dès 1903 que le chlorure de sodium était le facteur le plus important, et qu'on pouvait le considérer comme le seul en cause. Chez les brightiques, il y a défaut ou retard de l'élimination du sel, qui est plus ou moins retenu dans l'organisme.

Les reins étant incapables d'éliminer le sel, le point le plus urgent étant la sauvegarde de la composition chimique du sang, le chlorure de sodium est repoussé dans les espaces interstitiels, où il entraîne avec lui son eau de dilution. Cette rétention chlorurée provoque donc une rétention d'eau.

Pour prouver l'exactitude de cette théorie, Widal montre que par la chloruration alimentaire on peut faire varier la rétention d'eau. Dans la néphrite hydropigène, le régime déchloruré fait fondre les œdèmes, et inversement l'ingestion de sel augmente l'hydropisie.

Mais bien que les lois de Widal aient été ainsi confirmées par l'action thérapeutique du régime déchloruré et que, de

par leur simplicité, elles aient tout de suite connu le plus grand succès, certains auteurs ne tardèrent pas à prouver que quelques cas de néphrite échappaient à cette règle. Dans la littérature, on signale de tous côtés un défaut de concordance entre la rétention chlorurée et l'œdème.

Il y a des rétentions chlorurées sans rétention d'eau, des œdèmes comme ceux de la néphrite *a frigore*, qui, du fait de la soudaineté de leur apparition, ne peuvent s'expliquer par la seule rétention chlorurée.

3° LA RÉTENTION SODÉE.

Il fallait donc compléter, corriger la conception de Widal. Blum et son école montrent, en effet, que le terme de rétention chlorurée est impropre. La rétention de l'ion chlore n'entraîne nullement la formation d'œdème. C'est au contraire l'ion Na qui est en cause. L'hypernatrémie provoque une rétention d'eau, quel que soit le sel de sodium qui ait été ingéré. Alors que l'on relève des rétentions chlorées sèches, il n'y a jamais rétention sodée sans œdème. Si c'est par les variations du chlorure de sodium que l'on a le plus d'action sur l'hydropisie, c'est, d'après Blum, parce que l'ion Na de ce sel commande la formation d'œdème et non pas l'ion Cl comme le pensait Widal.

4° LA TENSION OSMOTIQUE DES PROTÉINES.

Malgré cette rectification, la conception du maintien de l'équilibre osmotique par les ions cristalloïdes n'explique pas toujours les phénomènes observés en clinique. Et cela est d'ailleurs logique.

Il est trop simpliste, en effet, de considérer les humeurs comme constituées par une simple solution aqueuse de cristalloïdes.

La présence des protéines vient singulièrement compliquer les lois de l'équilibre osmotique des cristalloïdes. A côté de la pression osmotique des cristalloïdes intervient la

pression osmotique des protéines, ces deux pressions étant distinctes l'une de l'autre. Les protéines sont normalement plus abondantes dans le sérum que dans le liquide interstitiel; il se crée donc par besoin d'équilibre un courant liquide dirigé du système lacunaire vers les vaisseaux, courant auquel s'oppose la pression hydrostatique des capillaires, qui tend à établir un courant en sens inverse.

Si l'équilibre pression hydrostatique-pression osmotique est rompu au profit de la pression hydrostatique, il se produit un courant d'eau vers les tissus. Dans l'asystolie, par exemple, la pression hydrostatique, du fait de la stase, s'exagère et domine la pression osmotique des protéines. Le même effet peut être obtenu par la diminution de la pression des protéines, ce qui est, d'après Govaerts, le cas des néphrites hydropigènes, où la pression osmotique du sérum diminue tandis que la pression hydrostatique reste égale ou supérieure.

Qu'y a-t-il à l'origine de cette modification de la tension osmotique?

Il y a une diminution des protéines du sérum, d'où un abaissement quantitatif de la tension osmotique. Mais il intervient également un autre facteur : celui-là qualitatif. D'après Govaerts, le rapport *albumine-globuline* s'abaisserait du fait de l'augmentation proportionnelle des globulines.

Pour aussi complexes que soient les lois de Donnan, qui régissent l'équilibre osmotique d'une solution de cristaalloïdes en présence de protéines, la pathogénie des œdèmes semblait cependant éclaircie. Il ne manquait plus que de constater une concordance parfaite entre le laboratoire et la clinique !

Or, trop souvent encore, les faits sont en contradiction avec la théorie.

Ainsi, il est bien vrai que les œdèmes des brightiques s'accompagnent le plus souvent d'un abaissement de la tension osmotique. Mais bien des sujets présentent un abaissement de

la tension osmotique des protéines qui n'ont jamais eu d'œdème.

Ces résultats contradictoires peuvent bien être peu fréquents; il n'en reste pas moins que cette discordance prouve assez que certains facteurs ont échappé aux investigations, facteurs qui interviennent en une proportion notable dans la pathogénie des œdèmes.

Aussi invoque-t-on d'autres conceptions ayant à leur actif des faits expérimentaux et des cas cliniques.

3° AUTRES THÉORIES.

Volhard, reprenant les idées anciennes de Lécorché et Talamon, fait intervenir les *lésions de l'endothélium vasculaire* et une insuffisance de résorption par les capillaires veineux et lymphatiques. Mais cette conception rend mal compte de toutes les modifications humorales; elle ne se trouve que rarement confirmée par l'histologie et ne peut expliquer à la rigueur que la localisation élective des œdèmes.

D'autres auteurs font intervenir la notion de l'*hydrophilie tissulaire*. Le protoplasma cellulaire est un « gel », et les colloïdes qui le constituent peuvent gonfler sous l'influence de certains solvants. Cette propriété physico-chimique est connue sous le nom d'hydrophilie. La présence d'acide provoque par exemple une exagération de l'hydrophilie. C'est sur ce phénomène qu'est fondée la théorie de Fischer, qui place l'*acidose* à l'origine des œdèmes. Les faits cliniques n'ont pas permis de confirmer régulièrement cette conception. Elle peut cependant être pour une part dans la formation de l'hydropisie. Du moins il est probable que la perturbation humorale n'est pas sans action sur l'hydrophilie tissulaire.

Mayer et Schaeffer ont, de leur côté, noté que les *lipoides* interviennent dans la production de l'hydropisie. Le pouvoir d'imbibition d'un gel augmente à mesure que sa teneur en cholestérine s'élève par rapport aux acides gras. Plus la

proportion $\frac{\text{choles'érin}^a}{\text{acide-gras}}$ ou *coefficient lipocytiq*ue s'élève, plus le gel albuminoïde est capable d'absorber de l'eau.

Voilà, aussi résumé que possible, le problème de la pathogénie de l'œdème brightique.

Ainsi, depuis le début du siècle, plusieurs points ont été éclaircis, mais il n'en reste pas moins une grande confusion, car les théories invoquées ne s'appliquent pas à tous les cas. Il existe toujours des faits qui ne concordent pas avec les hypothèses les plus séduisantes.

Est-ce que l'intoxication expérimentale par le nitrate d'urane va pouvoir nous fixer avec plus de précision sur la pathogénie de l'œdème brightique ?

II. — Pathogénie de l'œdème expérimental.

Nous avons vu qu'il était possible de provoquer la formation d'œdème au cours de l'intoxication aiguë par le nitrate d'urane. L'œdème peut apparaître spontanément dans les derniers jours de la vie du lapin; on constate alors un épanchement de faible importance formé dans une cavité séreuse naturelle. Pour obtenir un liquide plus abondant, il faut faire ingérer par sondage gastrique une solution salée.

Un point qui ne manque pas de frapper les observateurs, c'est la difficulté avec laquelle on provoque la formation d'œdème au cours de la néphrite chronique. Toutes les recherches sur la nature du liquide d'œdème ont été faites sur des lapins néphrétiques aigus.

L'œdème expérimental se présente sous deux aspects bien différents. Tout d'abord, on note dès l'ouverture de l'animal des épanchements souvent abondants dans le péritoine, la plèvre, etc. C'est un liquide incolore, spontanément coagulable d'après Govaerts, riche en protéine, en sodium, en chlore et pauvre en potassium, en phosphore. D'autre part, on constate une infiltration abondante des masses musculaires lom-

baire : il s'agit d'infiltration œdémateuse confirmée par le microscope.

Quels sont les facteurs de la production de cet œdème expérimental ?

1° LE RÔLE DU CHLORURE DE SODIUM.

Au début, sous l'impulsion de l'école de Widal, on cherche à confirmer les phénomènes constatés chez l'homme. On s'aperçoit que l'ingestion de NaCl provoque la formation d'œdème en quantité bien supérieure à celle obtenue avec ingestion d'eau pure. Ces expériences venaient donc confirmer l'importance de la rétention chlorurée dans l'hydropisie.

2° LE RÔLE DE L'ION Na.

Mais lorsque Blum publia ses recherches sur le ion Na, on demanda à l'intoxication uranique de confirmer les notions nouvellement acquises. Ce fut le travail de Mauriac et Aubel. Ces auteurs montrent, en effet, que tous les sels de soude peuvent entraîner chez le lapin néphrétique aigu la formation d'œdème. Les chlorures, par contre, sauf le chlorure de sodium, restent sans effet sur l'hydropisie. Mauriac et Aubel obtiennent ainsi chez le lapin une confirmation éclatante de rôle du sodium dans la production des œdèmes.

D'ailleurs, les muscles œdématiés se montrent plus riches en sodium et en chlore que les muscles normaux, et le liquide d'épanchement accuse la même différence par rapport au sérum sanguin.

Il semble, en outre, que l'on puisse assez bien reproduire *in vitro* les phénomènes qui aboutissent à l'hydropisie tissulaire. Si l'on plonge, en effet, un muscle de lapin normal dans un liquide d'œdème expérimental, on voit qu'il se produit entre les liquides et le muscle un échange d'eau et de sel. Le muscle absorbe l'eau et en même temps s'enrichit de Na et de Cl, la proportion de Na étant beaucoup plus importante que celle de Cl. Au contraire, le liquide d'œdème

où se trouve baigné le muscle s'appauvrit en proportion inverse des ions passés dans le tissu musculaire. En outre, la teneur du muscle en potassium a diminué au profit du liquide.

Ce sont là apparemment les phénomènes qui se passent *in vivo* chez les lapins néphrétiques à l'urane. Ces expériences peuvent-elles apporter quelques éclaircissements au mécanisme intime de la constitution de l'œdème chez l'animal ?

Aubel et Mauriac, avons-nous dit, voient dans le cas d'œdèmes deux phénomènes distincts : 1° le dépôt d'eau dans le péritoine et dans les espaces lacunaires; 2° l'imbibition des muscles et des tissus.

Le premier phénomène s'expliquerait par la perturbation apportée par certains électrolytes dans la polarisation des membranes.

Quant au second, gonflement du muscle, il serait dû à une rupture d'équilibre cellulaire. La rétention humorale de Na conduirait à un rapport exagéré de ce sel au sein des tissus, d'où augmentation du pouvoir d'imbibition cellulaire. Tout se passerait comme dans l'expérience où l'on plonge un muscle dans un liquide d'œdème expérimental.

Il ne s'agit que d'hypothèses, mais celles-ci sont appuyées sur des faits expérimentaux assez précis et assez constants. Tout se résume à un déséquilibre minéral complexe qui commande une rétention d'eau.

Mais ici encore, chez le lapin, on peut se demander si ce déplacement d'ions peut seul expliquer l'apparition d'œdème. Ce déplacement n'est-il pas, au contraire, une conséquence de l'œdème ? Par ailleurs, faut-il assimiler l'œdème musculaire aux épanchements liquides ?

Ce sont là des questions que s'est posé Govaerts.

3° LA TENSION OSMOTIQUE DES PROTÉINES.

Nous avons vu que cet auteur a constaté un abaissement considérable de la pression osmotique des protéines dans

le sang des animaux œdématisés, tandis que le liquide d'épanchement s'enrichit en protéines. On conçoit dès lors que si l'équilibre : pression osmotique des protéines-pression hydrostatique est rompu, un courant liquide se produise des vaisseaux vers les tissus, d'où épanchement.

Mais constater une diminution de la teneur du sérum en protéines et en faire l'origine des épanchements ne constitue qu'une étape; pourquoi cet abaissement des protéines dans le sérum? Pourquoi leur augmentation dans le liquide d'épanchement?

Il faut alors entrer à nouveau dans le domaine des hypothèses. Il semble que chez les animaux en expérience, cette diminution de protéines soit due à leur fuite dans l'urine et dans les épanchements, et aussi à leur destruction provoquée par l'urane, destruction qui a été étudiée par Bartfeld (1) et Mikawa.

L'enrichissement du liquide d'épanchement en protéines ne peut s'expliquer que par le passage de ces substances à travers les parois altérées des capillaires. Govaerts pense donc que les lésions de l'endothélium vasculaire sont une condition nécessaire à la formation des épanchements.

En conclusion, Govaerts, considérant que les liquides d'épanchement sont riches en protéines et en fibrinogène, les assimile à un *exsudat* comparable à un œdème inflammatoire. La formation de cet exsudat est rendue possible par les lésions d'origine toxique de l'endothélium vasculaire. L'abondance des épanchements est favorisée par la rétention d'eau (rôle du NaCl) et par la diminution de la différence de pression osmotique des protéines entre le sang et les liquides interstitiels, la pression s'abaissant dans le sang et augmentant dans le liquide interstitiel.

Il y aurait donc à l'origine des épanchements de la néphrite hydropigène une cause locale (lésion de l'endothélium) et des facteurs généraux (rétention d'eau, abaissement de la

(1) Bartfeld, *Über die Subcutane Uranvergiftung der Kaninchen*; *Bioch. Zeitschr.*, vol. 129, 1922, p. 534.

pression osmotique des protéines du sang, troubles circulatoires).

Il faut noter qu'au cours de ses recherches Govaerts, pas plus que Mauriac et Servantie, n'a constaté de modifications qualitatives des protéines, le coefficient $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ n'étant pas inversé.

Ces conceptions demandent à être discutées. Un point semble acquis : l'œdème est dû à une cause extrarénale. L'imperméabilité rénale favorise simplement la rétention d'eau, et par là l'abondance des œdèmes.

Mais lorsque Govaerts place à l'origine de l'hydropisie une lésion endothéliale des vaisseaux, il ne s'appuie sur aucune constatation histologique. Dikson, Auriat, de nombreux auteurs et nous-mêmes n'avons jamais constaté à la suite d'une intoxication aiguë de modifications apparentes des glomérules et des vaisseaux. Même si ces lésions existent, elles ne sont pas l'apanage des intoxications aiguës. Au contraire, les animaux qui reçoivent du nitrate d'urane pendant des mois et qui, eux, présentent régulièrement des lésions vasculaires, ne présentent que peu ou pas d'œdème (Mauriac).

Enfin Mauriac et Servantie n'ont pas constaté de modifications spéciales des protéines du sang chez les lapins néphrétiques œdémateux; l'hypoprotéïnémie est du même ordre, qu'il y ait œdème ou qu'il n'y en ait pas.

Quoi qu'il en soit, il semble bien qu'il faille tenir compte cependant du rôle des protéines. A s'en tenir aux faits expérimentaux, les modifications de pression osmotique des protéines du sérum sont nettes chez le lapin, et nul doute que leur perturbation ait une certaine influence dans la production des œdèmes. Mais les hypothèses qui complètent ces expériences nous paraissent trop discutables pour pouvoir faire de la théorie de Govaerts une explication suffisante de l'hydropisie de nos animaux.

4° AUTRES FACTEURS.

Nous avons vu que Govaerts invoque l'hypothèse d'une *altération des capillaires*. Ici il rejoint la théorie que Volhard a appliqué à l'homme. Chez le lapin, Govaerts ne fait que rénover la conception de Heinecke et Meyerstein, de Schlayer, Hedinger et Takayasu (2), qui estiment que le passage du liquide d'œdème dans les tissus est la conséquence de l'altération des vaisseaux. Il ne nous paraît pas possible d'invoquer cette pathogénie chez les lapins néphrétiques aigus, qui ne présentent histologiquement aucune lésion vasculaire appréciable, alors que chez les lapins néphrétiques chroniques, sans œdème, on constate des altérations nettes des vaisseaux.

De plus, nous avons constaté l'*acidose* chez les lapins. Est-ce que cette modification du pH humoral n'influe pas sur l'hydropisie tissulaire, comme le pense Fischer ?

Sans avoir de données précises sur les modifications du *coefficient lipocytaire*, nous avons noté l'hypercholestérimie des lapins intoxiqués. Peut-être, ici encore, ne faut-il pas négliger ce facteur dans la pathogénie des œdèmes au cours de l'intoxication par le nitrate d'urane.

Tels sont les éléments que nous fournit la méthode expérimentale. On voit que l'intoxication par le nitrate d'urane confirme les notions que nous avons rapportées en exposant la pathogénie de l'œdème brightique. Point par point, pour ainsi dire, les auteurs ont fait appel à cette néphrite expérimentale par le nitrate d'urane pour étayer leurs constatations cliniques et leurs hypothèses.

Aussi, à n'envisager que la pathogénie de l'œdème expérimental, se trouve-t-on dans la même situation que devant

(2) *Deutsch. Arch. für Klin. Med.*, 1907, p. 59.

l'œdème brightique. Chaque recherche apporte une théorie qui, pour combler les insuffisances des conceptions antérieures, n'en comporte pas moins à son tour une part considérable d'hypothèse, d'indécision et de discordance avec l'observation.

III. — Œdème brightique et œdème expérimental.

Chaque théoricien a demandé, avons-nous dit, à l'intoxication uranique de confirmer son point de vue. Il nous apparaît cependant qu'une semblable assimilation de l'œdème expérimental à l'œdème brightique eût mérité discussion.

Car, enfin, tous les faits ne sont pas absolument identiques.

S'il est vrai que les lapins présentent une hydropisie qui peut être comparée d'assez près au tableau de l'œdème néphrétique de l'homme, il est assez étonnant de constater chez nos animaux cette difficulté indiscutable qu'il y a de provoquer un œdème au cours de la néphrite chronique. En pratique, on n'obtient d'hydropisie que dans l'intoxication aiguë.

Or, tous les rapprochements opérés après l'expérimentation se font pour des cas de néphrite chronique hydropigène.

De même lorsque Govaerts établit que le liquide épanché présente les caractères d'un exsudat et qu'il fonde son opinion sur la coagulation spontanée du liquide, on se trouve en contradiction avec les constatations cliniques, où constamment les épanchements des ascites et des hydrothorax de la néphrite hydropique ne sont pas coagulables.

Ce ne sont là que quelques exemples des divergences qui séparent les œdèmes brightiques des œdèmes expérimentaux. Que cela nous incite à quelque prudence dans nos conclusions.

IV. — Conclusions.

Même en assimilant l'œdème expérimental de l'intoxication par le nitrate d'urane à l'œdème des néphrites chez l'homme, toute cette discussion ne peut aboutir à une conception simple de la pathogénie de l'œdème néphrétique. Le mécanisme de l'œdème n'est pas un. Il est commandé par divers facteurs, dont plusieurs, sans doute, restent inconnus, et même, pour ceux dont l'influence paraît le mieux établie, il est fort difficile de saisir le développement et l'influence de leur action respective.

Une conclusion s'impose cependant, la seule qui paraisse à peu près certaine : la *cause de l'œdème est extrarénale*. Sans doute, à l'origine des troubles humoraux trouve-t-on une perturbation physiologique du rein qui entraîne la rétention de déchets toxiques normalement éliminés par le tube urinifère. Mais l'œdème pris en soi n'est pas l'expression de l'imperméabilité du rein vis-à-vis de l'eau. Rétention d'eau n'équivaut pas forcément à imperméabilité rénale, mais fixation de l'eau dans l'organisme.

Le problème réside dans la connaissance du mécanisme de cette fixation de l'eau.

Or là, aucune solution simple ne peut résoudre la question. La néphrite expérimentale a apporté des arguments solides, mais il est toujours nécessaire de les compléter par des hypothèses qui restent encore à vérifier.

CHAPITRE IV

LA VALEUR DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DE L'ÉPREUVE DE LA PHENOL-SULFONE-PHTALEINE DANS LES NEPHRITES

Avec la plupart des auteurs, nous avons constaté que les lapins intoxiqués présentaient une forte diminution dans l'élimination de la P.-S.-P. Nous nous sommes attaché à l'étude de la valeur diagnostique et pronostique de cette épreuve chez nos lapins.

Cette méthode est employée communément en clinique : elle a le mérite d'être simple et donne le plus souvent des résultats concordant avec les troubles présentés par le malade. Cependant, elle a donné lieu à discussion.

I. — L'épreuve est-elle influencée par des facteurs extrarénaux ?

D'aucuns se sont demandés si dans l'élimination du produit colorant il n'intervenait pas certains facteurs extrarénaux qui peuvent fausser les résultats. D'un autre côté, on a pu constater un certain désaccord entre les données fournies par cette épreuve et les autres témoins humoraux de cette imperméabilité rénale.

1° FACTEURS CIRCULATOIRES.

On conçoit aisément que l'influence *des troubles circulatoire* puisse se faire sentir dans l'élimination de la P.-S.-P. Josué et Maroulis ⁽¹⁾, Pr. Merklen ⁽²⁾, ont longuement insisté

(1) Maroulis, *Journ. Urologie*, 1921, t. XII, p. 199.

(2) Pr. Merklen, *Rev. Méd. Univ.*, n° III, nov. 1929, p. 3.

sur l'importance de ce facteur. Ils ont noté, par exemple, que dans l'asystolie il y a réduction de la coloration des urines et que cette coloration varie avec l'état du myocarde. L'élimination de la P.-S.-P. tend à recouvrer son taux normal sous l'action curatrice de la digitale sur le cœur.

Il semble également pour Lévy⁽³⁾ que l'hypertension soit une cause d'erreur dans l'interprétation des résultats; le débit phtaléinique se trouve faussé, et l'épreuve, dans ces conditions, ne peut plus exprimer chez ces malades la valeur réelle du parenchyme rénal.

Ces arguments ont été récemment analysés par Blanc⁽⁴⁾. Cet auteur bordelais fait observer à juste titre qu'il est assez inexact de parler de facteur extrarénal lorsqu'il s'agit de troubles circulatoires. Ces troubles circulatoires peuvent intervenir en effet dans l'élimination de la P.-S.-P. en agissant sur le fonctionnement rénal. Le rein, dans ces conditions, présente des troubles fonctionnels sans lésions organiques définitives; mais si l'épreuve sert à déterminer avec une suffisante précision la valeur *fonctionnelle* du rein, c'est là ce que demande le praticien. Il sera loisible de la refaire après traitement digitalique pour apprécier la valeur organique définitive du rein.

2° L'INFLUENCE DU FOIE.

Plus délicate à notre avis est la discussion du rôle des troubles hépatiques. En effet, nul ne conteste que chez les hépatiques avérés l'élimination de la P.-S.-P. est diminuée dans des proportions souvent considérables. Langeron et Germetot⁽⁵⁾, Eggert Moeller et Lundsgaard, Chabanier⁽⁶⁾, ont particulièrement insisté sur ce sujet. La question est de savoir si le foie, par sa seule déficience, peut être à l'origine

(3) *Journ. d'urol.*, t. XIX, mars 1923.

(4) H. Blanc, *L'épreuve de la P.-S.-P. en chirurgie urinaire*, Masson, 1932.

(5) Langeron et Germetot, *L'épreuve de la perméabilité rénale de la P.-S.-P.* Existence des faits extrarénaux, Soc. méd. des hôp. de Lyon, 1^{er} févr. 1927.

(6) Chabanier, III^e Congrès de la Société internationale d'urologie de Bruxelles, août 1927.

d'un défaut de l'élimination de la P.-S.-P. S'agit-il ici encore d'un retentissement secondaire du foie sur le rein?

On sait, en effet, que le foie peut modifier le fonctionnement normal du rein au moins par deux mécanismes : les troubles circulatoires et la déficience de son rôle antitoxique.

Au cours de l'hypertension portale des cirrhoses, il est classique de signaler une perturbation considérable du débit vasculaire au niveau du rein. Par ailleurs, les déchets toxiques insuffisamment dégradés par le foie malade lèsent le parenchyme rénal chargé de les éliminer.

Dans les troubles rénaux chez les hépatiques, il est malaisé de discerner ce qui est fonctionnel et ce qui est organique, ce qui revient au foie et ce qui revient au rein. Il est donc fort difficile, au cours d'une affection hépatique, d'affirmer que le rein n'est pas atteint et de savoir l'importance exacte et la nature de ces lésions. Cette incertitude rend toute discussion délicate.

Pour démontrer que seul un trouble rénal chez les hépatiques est à l'origine de la diminution de la P.-S.-P. éliminée, certains auteurs, comme Popescu, Buzeu (7), Rhevvy, ont affirmé que le foie n'intervient pas dans le métabolisme du produit colorant.

Par contre, Giordanengo et Colombet (8) ont démontré qu'en tenant compte de l'âge du sujet il y avait une relation entre le taux de la cholestérine et la diminution de l'élimination de la P.-S.-P. Ils pensent, dans ces conditions, que l'épreuve de la P.-S.-P. est en partie fonction de l'insuffisance hépatique.

Puisque la clinique laisse la discussion pendante, nous nous sommes demandé, au cours de nos recherches sur l'intoxication par le nitrate d'urane, si chez nos lapins où l'élimination de la P.-S.-P. est sensiblement réduite il y a ou non intervention du foie.

(7) *Journ. d'Urol.*, t. XXV, n° 3, mai 1928.

(8) *Journ. d'Urol.*, t. XXXI, n° 4, avril 1931.

En effet, nous avons vu chez nos animaux qui ont subi une intoxication chronique que l'élimination de la P.-S.-P. est très réduite. Or, il existe chez eux des signes évidents d'insuffisance hépatique sur lesquels nous nous sommes déjà expliqué. Le foie présente, nous l'avons dit, des lésions histologiques graves. Le cholestérol sanguin est élevé; l'épreuve de l'hyperglycémie montre un défaut de fixation du sucre par un foie insuffisant. Enfin, l'exagération du coefficient de Maillard peut être invoquée comme un signe d'insuffisance hépatique.

Par contre, le rein semble au premier abord fonctionner normalement. La diurèse est abondante, l'albuminurie est relativement légère et l'urée du sang ne dépasse pas un taux moyen.

Dans ces conditions, il est légitime de se demander si chez nos lapins le foie n'est pas en cause dans la réduction de l'élimination de la P.-S.-P. C'est d'ailleurs la question que nous nous sommes posée avec M. Mauriac à la Société de biologie (9).

M. Blanc écrit (10), au sujet de cette communication, « que les conclusions qu'en tirent les auteurs sont tout à fait fausses » et que, « si on considère que chez ces animaux les lésions de néphrite chronique étaient indubitables et que d'autre part le foie ne présentait pas de lésions histologiques évidentes, on est bien près de convenir que l'azotémie normale ne prouve rien et que c'est l'insuffisance rénale indiscutable, et non pas celle du foie, qui est mise en évidence par la P.-S.-P. ».

Mais il se trouve que justement ces lésions du foie, que M. Blanc prétend ne pas exister, ont été vues et décrites par nous depuis sa publication. Son argumentation tombe donc. De plus, lorsque M. Blanc parle de nos conclusions, il devrait remarquer que, signalant les troubles hépatiques, nous nous

(9) Mauriac et F.-J. Traissac, *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVII-79.

(10) Blanc, *loc. cit.*

contentions de nous demander, sans rien affirmer, si l'insuffisance du foie n'était pas en jeu dans les résultats de l'épreuve. Les troubles hépatiques contrastant avec le peu de signes rénaux apparents nous en donnaient bien le droit !

Si, par ailleurs, l'insuffisance rénale est indiscutable, l'insuffisance hépatique ne l'est pas moins. Pourquoi, dans ces conditions, attribuer les résultats de la P.-S.-P. à l'une et non pas à l'autre.

C'est là toute notre pensée. Devant les troubles complexes que présentent simultanément le foie et le rein, nous ne nous croyons pas en mesure d'affirmer sans autre preuve que la P.-S.-P. ne témoigne que de l'insuffisance d'un seul des deux organes.

C'est dire que, nous aussi, nous laissons sans réponse ferme, sur les seuls résultats de l'expérimentation par le nitrate d'urane, la question de l'intervention du foie dans la réponse de la P.-S.-P. Nous nous refusons à éliminer le rôle du foie dans l'élimination de la P.-S.-P. Nos lapins ne nous en donnent pas la possibilité. Il vaut mieux accepter l'incertitude que de procéder par affirmations imprudentes.

II. — Y a-t-il concordance entre l'épreuve de la P.-S.-P. et l'azotémie ?

Un second point est à envisager. L'épreuve de la P.-S.-P. fournit-elle des données en rapport avec les autres témoins humoraux de la néphrite, en particulier avec l'urée sanguine et la constante d'Ambard ?

Dès le début de l'introduction de l'épreuve dans la pratique urologique, on établit qu'il existait un parallélisme à peu près complet entre l'urée sanguine, la constante d'Ambard et la P.-S.-P. (Pasteur-Vallery-Radot) ⁽¹¹⁾, etc.

Mais des critiques ne tardèrent pas à s'élever, et de nom-

(11) Pasteur-Vallery-Radot, *Etude sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques*, thèse Paris, 1918.

breuses observations furent publiées dans lesquelles la signification des différentes épreuves était totalement discordante. C'est pour cette raison que Chabanier, Thévenot ⁽¹²⁾, Legueu ⁽¹³⁾, donnent la préférence à la constante d'Ambard.

A ce nouveau différend, intéressant à la fois le diagnostic et le pronostic des néphrites, quelle solution apporte l'intoxication expérimentale par le nitrate d'urane ?

Deux cas doivent être distingués : l'intoxication aiguë et l'intoxication chronique.

Au cours de l'intoxication aiguë la diminution de l'élimination de la P.-S.-P. est absolument parallèle au taux de l'urée sanguine. C'est là un fait constant. Nos chiffres l'ont prouvé pour toutes nos expériences.

Au cours de l'intoxication chronique, au contraire, il arrive très souvent que le taux d'élimination soit très réduit, avec une azotémie quasiment normale. Or, dans ce dernier cas, nos lapins présentent malgré leur urée normale des signes certains d'insuffisance rénale. Histologiquement le tube urinifère est gravement atteint. Les lapins intoxiqués, au contraire des normaux, sont en équilibre précaire, et le moindre écart alimentaire, l'ingestion d'urée, développent chez eux une azotémie élevée et d'apparition brutale, que le taux antérieur de l'urée ne pouvait faire prévoir. Ces animaux dont l'urée est basse sont incontestablement des rénaux, mais des rénaux compensés. Seule, l'épreuve de la P.-S.-P. peut nous faire soupçonner chez eux l'étendue masquée de leur imperméabilité rénale.

D'ailleurs, cette anomalie apparente est explicable quand on songe à toutes les influences auxquelles est soumis le taux de l'urée sanguine.

Nous y avons insisté déjà : l'élimination de l'urée peut longtemps être assurée avec un parenchyme rénal fonction-

(12) Thévenot, Sur l'étude de la P.-S.-P. dans les néphrites chroniques. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 8 févr. 1927.

(13) Legueu, II^e Congrès de la Société internationale d'urologie de Bruxelles, août 1927.

nellement très réduit. Il s'institue des suppléances qui corrigent les troubles du métabolisme azoté lorsque le rein est insuffisant. Le taux de l'urée dépend non seulement du rein qui l'élimine mais aussi du foie qui la forme. La signification du taux de l'urée sanguine ne peut pas être exclusivement rénale.

On peut supposer que P.-S.-P. et urée sanguine n'ont pas une même signification. L'atteinte du rein se traduit par plusieurs syndromes indépendants les uns des autres, donnant, par leur combinaison, les diverses formes cliniques des néphrites. Il peut y avoir en particulier de grosses lésions rénales sans azotémie bien exagérée, tout comme une néphrite peut évoluer sans œdème.

L'hyperazotémie et la P.-S.-P. ont chacune leur valeur.

L'expérience montre que dans la néphrite azotémique il y a le plus souvent diminution de la P.-S.-P.; inversement, la diminution de la P.-S.-P. peut être notée avec une élimination d'urée satisfaisante.

L'épreuve de la P.-S.-P. s'avère donc d'une constance et d'une sensibilité remarquables, et le moindre trouble fonctionnel est facilement mis en évidence dans une épreuve dont on limite la durée à un temps relativement bref (1 h. 10).

Ce sont là des arguments en faveur de la supériorité diagnostique et pronostique de la P.-S.-P. sur l'azotémie.

En nous tenant au cas précis de nos conditions expérimentales, l'épreuve de la P.-S.-P. nous a fourni, au cours de l'intoxication prolongée par le nitrate d'urane, une réponse diagnostique plus fidèle que le taux de l'urée. Elle nous a signalé un trouble rénal que, dans les conditions d'alimentation normale du lapin, ne décelait pas l'azotémie.

L'intoxication expérimentale par le nitrate d'urane développe chez les animaux une hépato-néphrite compatible avec une survie prolongée. Les animaux compensent leur insuffisance rénale tant que l'effort exigé n'est pas très considérable. Mais le potentiel de compensation est très réduit, et seule l'épreuve de la P.-S.-P. rend compte d'une façon indiscutable de la précarité de l'équilibre fonctionnel hépato-rénal.

CHAPITRE V

ACTION DE L'INSULINE SUR LES MALADES ATTEINTS DE NEPHRITE CHRONIQUE

Les résultats que nous avons obtenus en injectant de l'insuline aux lapins atteints de néphrite chronique nous encourageaient à poursuivre ces expériences chez l'homme.

Ces recherches font l'objet d'une communication à l'Académie de médecine de MM. P. Mauriac, P. Broustet et Dubarry.

Quelques malades néphrétiques semblent avoir tiré un certain bénéfice de la cure insulinique. L'insuline chez eux produit des effets comparables à ceux observés chez nos lapins intoxiqués.

Injecter de l'insuline à des néphrétiques pouvait paraître hasardeux. MM. Loeper, A. Lemoine, Tonnet⁽¹⁾, liant aux lapins les pédicules du rein, ont montré que le pouvoir hypoglycémiant de l'insuline s'en trouve nettement exagéré; chez les hommes atteints d'imperméabilité rénale, l'insuline agirait de façon plus intense et son action beaucoup plus prolongée se ferait sentir au bout de deux jours. Aussi M. Loeper conseille-t-il de ne pas faire d'injections répétées et prolongées d'insuline chez les rénaux.

Cette réserve, qui fut aussi la nôtre au début, nous poussa à faire d'abord les essais expérimentaux relatés plus haut, et à n'essayer la méthode que prudemment chez l'homme.

D'ailleurs, M. P. Le Floch⁽²⁾ a eu l'idée de traiter par

(1) *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. XCIX, p. 19-20.

(2) *Le Monde médical*, 1^{er} sept. 1931, p. 783.

l'insuline les petits azotémiques; il relate 23 observations, tant chirurgicales que médicales, et assure avoir eu au total 7 améliorations très importantes, 5 améliorations moyennes et 2 échecs.

M. Bouret ⁽³⁾ a rapporté aussi un cas favorable de petit azotémique traité par l'insuline.

Dans l'application que nous avons faite de la méthode à nos malades, nous avons préféré nous adresser d'abord aux cas particulièrement graves, chez lesquels toute thérapeutique était impuissante, ce qui nous autorisait à leur faire courir le risque d'une médication nouvelle. Nous n'avions pas la prétention de les guérir, mais peut-être de les améliorer, en tout cas de vérifier l'action de l'insuline sur l'azotémie et sur l'hypercholestérinémie.

Un dosage d'urée sanguine était fait le matin à jeun, avant les injections d'insuline, pendant et à la fin du traitement. Mais chez certains malades, pour éviter les erreurs qu'entraînent les variations incessantes de la composition du sang — erreur inévitable quand on pratique un dosage sur un seul échantillon de sang prélevé le matin à jeun, — il a été pratiqué plusieurs analyses avant et immédiatement après l'injection d'insuline.

Point n'est besoin de reproduire ici les observations complètes avec leurs dosages. Les résultats de nos essais pratiqués chez les malades du service de M. le professeur Mauriac peuvent se résumer ainsi :

Il est indéniable que dans la plupart des cas, chez l'homme néphrétique comme chez nos lapins, l'injection d'insuline entraîne une chute au moins passagère de l'azotémie et de la cholestérolémie.

L'action de l'insuline, assez constante sur la cholestérolémie, l'est beaucoup moins sur l'azotémie.

Dans tous les cas, une première série d'injections entraîne

(3) Soc. de Méd. et d'Hyg. du Maroc, juin 1932.

une chute du chiffre de l'urée. Mais un second traitement peut se montrer inefficace, comme si l'action s'épuisait.

Dans ces conditions, est-ce que les effets de l'insuline sont suffisants pour modifier favorablement la marche de la maladie ?

a) Dans les néphrites graves avec forte azotémie, le traitement par l'insuline paraît très bien supporté et n'a jamais entraîné aucun accident; mais nous ne sommes pas certains d'avoir amélioré vraiment aucun de nos malades par cette thérapeutique. Nous avons, il est vrai, agi avec beaucoup de prudence, et peut-être y aurait-il intérêt à essayer des doses plus fortes pendant un temps plus prolongé.

En tout cas ces malades grands azotémiques, étant voués à la mort, et la thérapeutique classique étant impuissante, nous nous croyons autorisé, par les résultats expérimentaux, à poursuivre des essais dans ce sens.

b) Dans les petites azotémies, le résultat du traitement par l'insuline est beaucoup plus difficile à juger, car les malades qui en sont atteints voient souvent leur état s'améliorer par un régime bien conduit.

Nous pensons pourtant que les injections d'insuline sont indiquées chez ces malades à plusieurs points de vue :

1° Comme M. Mauriac le disait en 1934 : « Si l'on songe aux troubles du métabolisme des lipides qui existent chez les malades atteints de néphrite chronique, si l'on considère que l'hypercholestérolémie est très fréquente chez eux, si l'on envisage enfin le rôle que l'on a voulu faire jouer aux dépôts de cholestérine dans la genèse de la rétinite albuminurique, la baisse de l'azotémie et de la cholestérolémie sous l'influence des injections d'insuline me paraît un résultat intéressant et que nous aurions tort de négliger. »

En particulier, chez tout malade atteint de néphrite chronique et présentant des complications neuro-rétiniennes, la cure par l'insuline s'impose; mais elle n'a de chance d'agir

qu'autant que les lésions sont peu avancées, d'où la nécessité d'un diagnostic précoce.

2° Chez les malades néphrétiques dont l'alimentation hyperazotée comporte forcément une grosse ration d'hydrates de carbone, les injections d'insuline aidant à l'assimilation des glucides, il nous paraît qu'une cure par l'insuline ne peut, à ce point de vue, que présenter des avantages.

CONCLUSIONS

L'étude que nous avons entreprise de l'intoxication expérimentale par le nitrate d'urane nous a semblé légitimée par la contribution importante que cette méthode apporte à la solution des problèmes de la pathogénie des néphrites.

Mais avant de tirer des conclusions applicables à la pathologie humaine, il était nécessaire de donner à cette méthode expérimentale sa véritable signification, de déterminer avec le maximum de précision la nature des désordres causés chez l'animal.

Or, de toute évidence, certains auteurs ont demandé au nitrate d'urane autre chose que ce qu'il pouvait donner.

Si, apparemment, ce toxique reproduit chez les animaux un syndrome rappelant d'assez près certaines formes des néphrites humaines, on ne s'est pas attaché suffisamment à rechercher les différences qui séparent l'intoxication expérimentale de la néphrite chez l'homme.

La recherche des caractères spéciaux de l'intoxication uranique, le rôle très important qu'y joue le foie, ont constitué les points principaux de ce travail.

A notre avis, l'intoxication expérimentale par le nitrate d'urane développe chez le lapin, non seulement une néphrite azotémique et albuminurique quelquefois hydropigène, mais surtout une *hépto-néphrite*.

Méconnaître le rôle du foie condamne l'expérimentateur à des conclusions inexactes.

La difficulté est considérable lorsqu'il s'agit, pour chacun des troubles présentés par les animaux, de discerner ce qui revient en propre au rein et au foie. Les deux organes sont touchés par le poison, le mauvais fonctionnement de

chacun d'eux retentit sur l'autre; il s'institue entre les deux émonctoires un échange de mauvais procédés dont il est souvent délicat de saisir la nature intime.

Mais n'est-ce pas là ce qui se passe souvent en pathologie humaine, qu'il s'agisse d'infection, d'intoxication endo ou exogène? La question est depuis longtemps à l'étude et semble connaître ces dernières années un regain d'actualité. D'une plus juste appréciation du rôle du foie dans la néphrite peut naître plus de précision dans le pronostic et, peut-être, des essais thérapeutiques heureux.

Nos travaux sur l'action de l'insuline dans les néphrites humaines et expérimentales indiquent que le problème des rétentions rénales est plus complexe qu'on ne l'a cru.

En admettant — ce qui est indubitable — que l'urane provoque une néphrite d'un type très particulier, il n'en existe pas moins entre cette dernière et la néphrite de l'homme des analogies profondes. Des problèmes identiques se posent en clinique et au cours de cette expérimentation.

Ces problèmes sont quasiment innombrables, en outre fort complexes. A vouloir tous les analyser, le cadre de ce travail, la compétence de l'auteur surtout, eussent été largement débordés.

Force nous a été de limiter cette étude à quelques points seulement, pour lesquels l'expérimentation par le nitrate d'urane apporte plus de précision.

C'est ainsi que la pathogénie de la polyurie brightique, des œdèmes, de l'albuminurie, la signification diagnostique de la P.-S.-P., l'action de l'insuline dans la néphrite — problèmes qui intéressent plus particulièrement le médecin — ont été tour à tour envisagées.

Malgré cette limitation du sujet, en nous attachant à ce travail, nous en connaissions parfaitement l'étendue.

Il n'a été nullement dans nos intentions d'établir une copieuse compilation, une revue générale complète de la question, de mettre définitivement au point la pathogénie des néphrites. C'eut été trop de prétention.

Nous avons surtout désiré, en apportant dans ce travail les conceptions si autorisées de notre maître M. le Professeur P. Mauriac, de mieux établir la valeur et la signification d'une méthode expérimentale, d'en tirer quelques conclusions qui puissent éclairer, ou du moins préciser, quelques points de la pathologie des néphrites.

Ainsi donc, nous sommes parvenu dans ce travail aux conclusions suivantes :

I. — Le nitrate d'urane provoque chez le lapin, suivant la dose administrée et la répétition des injections, un syndrome toxique aigu ou chronique rappelant les néphrites de l'homme.

En préparant l'animal par des injections espacées, il acquiert une *résistance très grande au toxique* et peut supporter, après un certain délai, une dose qui eût été mortelle. Grâce à cette méthode, les lapins peuvent recevoir chaque jour des quantités considérables de nitrate d'urane et survivre de longs mois.

II. — Le nitrate d'urane entraîne de graves altérations anatomiques, prédominant au niveau des reins et du foie. On peut dès lors parler d'*hépatonéphrite toxique*.

III. — Dans les urines et dans le sang, on observe des phénomènes analogues à ceux des néphrites de l'homme : Troubles de la diurèse, albuminurie, cylindres, glycosurie d'origine rénale, troubles d'éliminations diverses, en particulier rétentions d'urée et de cholestérol dans le sang. On note également de l'acidose. L'élimination de la P.-S.-P. est fortement diminuée.

L'animal est très sensible aux écarts de régime; l'ingestion de peptone accroît considérablement son azotémie et le sel entraîne l'apparition d'œdème.

IV. — Dans tous ces phénomènes, nous avons recherché le *rôle du foie*. Nous avons montré que ses fonctions témoignaient leur insuffisance par la mauvaise fixation du sucre et par le trouble des métabolismes de l'azote et des graisses. Ces

considérations nous ont permis de nous demander si chez l'homme des faits semblables n'étaient pas assez souvent observés.

Poussant plus loin l'analyse de quelques problèmes pathogéniques des néphrites, nous avons cru démontrer que :

V. — La *polyurie brightique* est due à l'action des produits anormalement retenus dans l'organisme, action qui s'exerce surtout sur la vaso-motricité au niveau des reins. *L'anurie*, au contraire, est provoquée par une lésion organique rénale.

VI. — L'*albuminurie* est conditionnée par une altération des reins, bien que l'albumine excrétée ait peut-être une origine extrarénale et que son apparition puisse être soumise à l'influence d'un foie lésé.

VII. — La *pathogénie des œdèmes* est complexe et relève de multiples facteurs. Il ne s'agit pas d'un défaut d'élimination de l'eau, mais de sa fixation dans les tissus sous l'effet de troubles humoraux dus à l'insuffisance du rein. Cette pléthore du milieu interstitiel semble relever d'un excès d'ion sodium, d'un déséquilibre de la tension osmotique des protéines, d'une modification du pH humoral, etc., facteurs qui se combinent diversement entre eux et s'opposent à l'action hydrostatique du système circulatoire.

VIII. — L'*élimination provoquée de la P.-S.-P.* indique très fidèlement l'état fonctionnel du rein, donnant dans certains cas de meilleurs renseignements que l'urée sanguine.

IX. — L'*action de l'insuline* sur l'azotémie et l'hypercholestérolémie des lapins néphrétiques nous permet d'entrevoir la possibilité de la cure insulinique dans certains cas de néphrite humaine.

Vu : *Le Doyen,*
C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
P. MAURIAC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 29 octobre 1932.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- ANNAS DIAS. — *Presse Médicale*, 29 sept. 1928.
- ASCHOFF et SUZUKI. — *Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch.*, 1912, XV, 199.
- AURIAT. — Néphrite expérimentale à l'urane avec ou sans œdème. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVI, 111.
- BACKMAN. — Sur la quantité d'azotémie restant non protéique et de l'urée dans le sang des lapins. *C. R. Soc. Biol.*, 1916, LXXIX, 340.
- BARTFELD. — Über die Subcutane Uranvergiftung der Kaninchen. *Bioch. Zeitschr.*, 1922, vol. CXXIX, 534.
- BLANC. — L'épreuve de la P.-S.-P. en chirurgie urinaire. Paris, Masson, 1932.
- BLUM et P. GRABAR. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, 527.
- BOURET. — Soc. de Méd. et d'Hyg. du Maroc, juin 1932.
- BOYCOTT and RIFEL. — *Journ. Path. and Bact.*, 1912-1913, XVII, 458.
- BOYCOTT. — *Journ. Path. and Bact.*, 1913-1914, XVIII, II.
— *Journ. Path. and Bact.*, 1913-1914, XVIII, 498.
- BOYCOTT and DOUGLAS. — *Journ. Path. and Bact.*, 1914, XIX, 265.
— *Journ. Path. and Bact.*, 1914-1915, XIX, 528.
- BRULL et FANIELLE. — Origine rénale de la glycosurie uranique. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CVIII, 1163.
— Etude expérimentale de la néphrite. Mécanisme des modifications urinaires de la néphrite uranique. *Arch. Internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1932, vol. XLII, fasc. 1.
- BRULL. — Nouvelle méthode pour l'étude des fonctions du rein. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CVII, 248.
- BRULL et COMPÈRE. — Etude expérimentale du Diabète Phlorhydrique. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CVII, 248.

- CASTAIGNE et RATHERY. — *Semaine Médicale*, 1903, XXIII, 403.
— L'albuminurie provoquée par l'absorption de blanc d'œuf.
Soc. Méd. Franç., n° 5, 15 mai 1910.
- CHIRAY. — Des effets produits sur l'organisme par l'introduction de quelques albumines hétérogènes. Thèse Paris, 1906.
- CHILSOLM. — *Journ. Path. and Bact.* 1913-1914, XVIII, 552.
— *Journ. Path. and Bact.*, 1913-1914, XVIII, 404.
— *Journ. Path. and Bact.*, 1914-1915, XIX, 265.
- CHITTENDEN and HUTCHINSON. — *Trans. Conn. Acad. Arts and Sciences*, 1887, VII, 261.
— *Trans. Conn. Acad. Arts and Sciences*, 1888, VII, 1.
— *Zeitschr. f. Biol.*, 1889, XXV, 513.
- CHRISTIAN. — *Boston Med. and Surg. Journ.*, 1908, CLVIII, 696.
— *Boston Med. and Surg. Journ.*, 1908, CLIX, 8.
Trans. Assoc. Amer. Phys., 1913, XXVIII, 198.
— *Arch. Int. Méd.*, 1914, XIV, 827.
— *Ann. Journ. Med. Sc.*, 1916, 151, 625.
- CHRISTIAN, SMITH and WALKER. — *Arch. Int. Méd.*, 1911, VII, 468.
- CHRISTIAN and O'HARE. — *Journ. Med. Research.*, 1913, XXVIII, 227.
- DENNIS. — A study of the inorganic constituents of the Blood in experimental nephritis. *Journ. Biol. Chem.*, 1923, LVI, 473, 481.
- DIKSON. — A report on the exp. production of chronic nephr. in animals by the use of uranium nitrate. *Arch. of Int. Med.*, 1909, vol. III, p. 375.
— Edema formation in guinea Pigs in Chronic Exp. Ur. Neph. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1910, VIII, 46
— *Arch. Int. Med.*, t. IX, 1912, p. 557.
- DOMINGUEZ. — Effect on Blood Pressure of Rabbit of Arteriosclerosis — and Nephritis caused by Uranium. *Arch. of Path.*, avril 1918, V, 577-606.
- EISENBREY. — *Journ. Exp. Med.*, 1911, XIV, 462.
- FITZ. — *Arch. Int. Med.*, 1914, XIII, 945.
— *Arch. Int. Med.*, 1915, XV, 524.
- FOLIN, KARSNER and DENNIS. — *Journ. Exp. Med.*, 1912, XVI, 789.
- FRANK. — *Arch. Exp. Path. u. Pharm.*, 1913, LXXII, 387.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, 1053.

- FRANDSEN. — Sur la fonction rénale chez les lapins atteints de néphrite tubulaire chronique (chrome). *C. R. Soc. Biol.*, 11 juill. 1924, 415.
- Sur l'apparition de l'urémie chez les lapins atteints de néphrite chronique tubulaire. *C. R. Soc. Biol.*, 12 août 1924, 777.
- Sur les néphrites chroniques expérimentales. *C. R. Soc. Biol.*, 11 juill. 1924, 413.
- FREDERICQ et BROUHA. — Action vaso-dilatatrice des acides aminés sur le rein isolé du chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, LXXXIX, 665.
- FROLA. — La néphrite au nitrate d'urane. *Pathologica*, XXI, 109-115, 15 mars 1929.
- FROTHINGHAM, FITZ, FOLIN and DENNIS. — *Arch. Int. Med.*, 1913, XII, 245.
- GARNIER, SCHULMANN et MAREK. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, 285.
- *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCIX, 269.
- *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCIX, 707.
- Albuminurie dans les néphrites expérimentales au nitrate d'urane. *C. R. Soc. Biol.*, XCVIII, 1928, 285.
- GARNIER et MAREK. — Toxicité du nitrate d'urane pour le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, CII, 1929, 978.
- *C. R. Biol.*, CIII, 1930, 1077.
- *C. R. Soc. Biol.*, CVII, 1931, 99.
- *C. R. Soc. Biol.*, CVII, 1931, 938.
- *C. R. Soc. Biol.*, CVIII, 1931, 651.
- Sur l'albuminurie déterminée par le nitrate d'urane en injection sous-cutanée. *Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, déc. 1931, p. 752.
- *Presse Médicale*, 1932, n° 42, p. 830-831.
- GENAUD. — Statique et dynamique de l'eau dans l'organisme à l'état physiologique et à l'état pathologique. Thèse Bordeaux, 1928.
- *C. R. Soc. Biol.*, 1930, CIV, 548-550.
- GHOUREYED. — *Journ. exp. med.*, 1913, XVIII, 29.

- GIL Y GIL. — Die Immunit. in Nierenepithelgewebe. *Beitr. Path. Anat. u. Allg. Path.*, 1924, LXXII, 621.
- GOTO. — *Journ. Exp. Med.*, 1917, XXV, 693.
— *Journ. Exp. Med.*, 1918, XXVII, 413.
- GOVAERTS. — Quotient albumine-globuline et pression osmotique des protéines du sérum. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCV, 724.
— Influence de la teneur du sérum en albumine et en globuline sur la pression osmotique des protéines et sur la formation des œdèmes. *Bull. Acad. Royale de Méd. de Belgique*, 1927, série v, vol. VII, p. 356.
— Les propriétés physico-chimiques des protéines et la pathogénie des œdèmes. *C. R. Congrès de médecine de langue française*, Masson, Paris, 1927.
— Pathogénie de l'œdème au cours de l'intoxication aiguë par l'urane. *Bull. de l'Acad. Royale de Médecine de Belgique*, 28 janv. 1928.
- GRAVILA et BERARIU. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, p. 415.
- GROSS et GENK. — *Deutsch Arch. f. Klin. Med.*, 1920, t. CXXXIII, p. 9.
- HANNS. — Pathogénie de l'albuminurie. Edition universitaire de Strasbourg, 1926.
- HARVEY. — Auto-intoxication and Exp. Neph. in Rabitt. *Journ. Path. and Bact.*, 1911, XVI, n° 1, 95.
- HEILIG. — Uber Urandiurese. *Klin. Wochenschr.*, 1923, II, 1029.
- HEINEKE et MEYERSTEIN. — *Deutsch Arch. f. Klin. Med.*, 1907, XC, 101.
- HENDRIX et BODANSKY. — The relation of acidosis and hyperglycemia to the excretion of acids. Bases, sugar in ur. nephritis. *Journ. Bioch. Chem.*, 1924, LX, 657, 676.
- HUNTER. — *Ann. Int. Med.*, 1928, I, 747.
- JESSEN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, XCI, 4.
- KARSNER and DENNIS. — *Journ. Exp. Med.*, 1914, XIX, 259.
— *Journ. exp. méd.*, 1914, XIX, 270.
- KARSNER and REIMAN. — *Journ. Med., Research*, 1918, XXXIX, 157.
- KARSNER, REIMAN and BROOKS. — *Journ. Med. Research*, 1918, XXXIX, 163.

- *Journ. Med. Research*, 1918, XXXIX, 169.
- *Journ. Med. Research*, 1918, XXXIX, 177.
- KARSNER, SHEN et WAHL. — Studies of uranium poisoning. *Journ. Med. Research*, 1922, XLIII, I, 19.
- KELLAWAY, DAVIES et WILLIAMS. — The source of protein in albuminuria of experimental Nephritis. *Austr. Journ. exp. Biol. and Med. Sc.*, 1925, II, 139.
- KISHI. — Exp. studies on indican formation in Uran. Neph. Tohoku. *Journ. Exp. Med.*, XII, 75, 80, déc. 1928.
- LECONTE. — *Gaz. Méd. de Paris*, 1854, IX, 488.
- LE FLOCH (P.). — *Le Monde Médical*, 1^{er} sept. 1931, p. 783.
- LÉPINE et BOULUD. — Sur l'absence d'hyperglycémie dans la glycosurie uranique. *Rev. de Méd.*, 1904, XXIV, 1.
- LEVADITI. — Experimental studie on the action of some poisons and toxins on the Kidney. *Journ. Path. and Bact.*, 1903, 4, IX, 400.
- LOEPER, LÉMOINE (A.), et TONNET. — *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIX, 1927, p. 19-20.
- MAJOR. — The excretion of creatinine in Uran. Neph. *Journ. Lab. and Clin. Med. Saint-Louis*, 1923, 24, IX, 701, 704.
- MAURIAC (P.). — Contribution à l'étude de la néphrite chronique expérimentale chez le lapin, *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCIV, 322.
- Contribution à l'étude de la néphrite expérimentale chez le chien; de l'influence des régimes chlorurés et déchlorurés sur le sang. *C. R. Soc. Biol.*, 7 déc. 1928, 1733.
- *Journ. Méd. Franç.*, sept. 1930, p. 351.
- *Arch. Internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1930, t. XXXIX, fasc. 4.
- Correspondance. *Presse Médicale*, 1932, n° 46, 922.
- MAURIAC (P.) et AUBEL. — Néphrite hydropigène expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, XCV, 1926, 593.
- Congrès français de médecine, XIX^e session, Paris, 1927.
- MAURIAC (P.), AUBEL et AUBERTIN. — Sur la vitesse des processus d'oxydo-réduction chez les lapins néphrétiques. *C. R. Soc. Biol.*, 13 juin 1928, p. 321.

- MAURIAC (P.), AUBEL et BOUTIRON. — Néphrite hydropigène et composition minérale des humeurs et tissus. *C. R. Soc. Biol.*, XCI, 1926, 592.
- MAURIAC (P.), AUBEL, BOUTIRON, NAUD. — *C. R. Soc. Biol.*, XCV, 1926, 1557.
- MAURIAC (P.) et F.-J. TRAISSAC. — Néphrite à l'urane, élimination de la P.-S.-P. et troubles fonctionnels du foie. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVII, 79 et 81.
- Action de l'insuline sur l'hypercholestérolémie des lapins néphrétiques. *C. R. Soc. Biol.*, CVIII, 1931, 54.
- MAURIAC (P.) et AUBERTIN. — *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1930.
- MAURIAC (P.) et SERVANTIE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CV, 921.
- MAURIAC (P.) et SERVANTIE. — *C. R. Soc. Biol.*, Bordeaux, 18 nov. 1932.
- MAURIAC, BROUSTET, DUBARRY. — Communication à l'Académie de Méd. 1932.
- MAURIAC (P.), BROUSTET (P.), TRAISSAC (F.-J.). — Communication à l'Académie de médecine, 1932.
- MIKAWA YOSHIYUKI. — *Bioch. Zeitschr.*, 1924, vol. 146, p. 545.
- MOSENTHAL et SCHLAYER. — *Deutsch Arch. Med. f. Klin.*, 1913, CXI, 217.
- MOSENTHAL. — *Arch. Int. Med.*, 1914, XIV, 844.
- MAC NIDER. — *Journ. Med. Research*, 1911, XXV, 369.
- *Journ. Med. Research*, 1912, XXVI, 79.
- *Journ. Pharm. Exp. Therap.*, 1912, III, 423.
- *Journ. Pharm. Exp. Therap.*, 1913, IV, 491.
- *Journ. Med. Research*, 1913, XXIII, 403.
- *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1914, XI, 159.
- *Journ. Pharm. Exp. Therap.*, 1914, VI, 126.
- *Journ. Med. Research*, 1916, XXXIV, 177.
- *Journ. Exp. Med.*, 1916, XXIII, 171.
- *Journ. Med. Research*, 1916, XXXIV, 199.
- *Journ. Exp. Med.*, 1917, XXVI, 19.
- *Journ. Exp. Biol. and Med.*, 1917, XXVI, 1.
- *Journ. Exp. Med.*, 1918, XXVIII, 501.
- *Journ. Exp. Med.*, 1918, XXVIII, 517.
- *Journ. Exp. Med.*, 1919, XXIX, 513.

- *Arch. Int. Med.*, 1920, XXVI, 1.
- *Journ. Pharm. and Exp. Therap.*, 1921, XVII, 289.
- *Journ. Pharm. and Exp. Therap.*, 1922, XX, 365.
- *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1922.
- *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1922.
- Acute Exp. nephritis. *Physiolog. Review*, 1924, IV, 595, 628.
- *Bull. John Hopkin's Hosp.*, 1927, KL, 145.
- The Developp. of chronic Neph. induced in the Dog by U. N.
Journ. of Exp. Med., 1929, XLIX, 441.
- Fonctionnal and pathological response of Kidney in Dogs
subjected to second subcutaneons injection of urane nitz.
Journ. Exp. Med., mars 1929, XLIX, 441-433.
- Urine formation during acute and Chronic Neph. induced
by Ur. Nitz. Consideration of fonction value of proximal
tubule. *Amer. Journ. of Med. Sciences*, oct. 1929, p. 449.
- NUZUM and ROTHSCHILD. — La néphrite expérimentale à l'urane.
Arch. Int. Med., 1923, XXI, 894.
- NUZUM et GARLAUD. — The quantitative amount of lipoïd material
in the kidney and its relation to the fonctionnal response
in experimental nephr. *Arch. Int. Med.*, 1924, XXXIV,
108-123.
- O'HARE. — *Arch. Int. Med.*, 1913, XII, 61.
- OLIVER. — *Journ. Exp. Med.*, 1915, XXI, 425.
- *Journ. Exp. Med.*, 1921, XXXIII, 177.
- OLMSTED et CAULK. — *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 1922, CXXIX,
1380.
- OPHULS. — Experimental chronic nephr. *Journ. Amer. Med. Assoc.*,
1907, XLVIII, 1983.
- PASTEUR-VALLERY-RADOT. — *C. R. Soc. Biol.*, 1918, LXXXI, p. 463.
- PATRASSI et ROGERS. — Altérations rénales et immunité dans la
néphrite expérimentale au nitrate d'urane. *Sperimentale*
Arch. di Biol., LXXXV, 259-287, 1931.
- PEARCE. — The production of Edema. *Arch. Int. Med.*, 1909, III,
922.
- Probleme of experim. nephr. *Arch. Int. Med.*, 1910, V, 133.
- PEARCE, HILL and EISENBREY. — *Journ. Exper. Med.*, 1910, XII, 196.

- PIPAT. — Thèse Bordeaux, 1929. Contribution à l'étude de l'azoturie et de l'aminocidurie chez le lapin.
- POHL. — *Arch. of exp. Path. Pharm.*, 1911-1912, LXVII, 233.
- PRIBYL. — L'anisotomie dans la néphrite provoquée par le nitrate d'urane. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, CI, 402.
- Néphrite provoquée par le nitrate d'urane. Excrétion de l'azote et du Ca. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, CII, 402.
- PTASZEK. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, p. 150.
- QUINBY and FITZ. — *Arch. Int. Med.*, 1915, XV, 303.
- RIBIERRE (P.) et PICHON. — Manuel de pathologie rénale, Paris, G. Doin, 1931.
- RENAUD. — L'urée sanguine chez le lapin normal et le lapin néphrétique. Thèse de pharmacie, Bordeaux, 1930.
- RICHEL fils et MINET. — Azoturie basale du lapin. *C. R. Soc. Biol.*, XCIV, 1926, 733.
- RICHTER. — Senator Fest., 1904.
- *Berlin Klin. Wochenschr.*, 1905, XLII, 384.
- ROCH (M.). — Le rôle du foie dans l'azotémie. Journées médicales d'Evian, sept. 1929.
- SCHIROKAUER. — *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1908, LXVI, 169.
- SCHLAYER et HEDINGER. — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1907, XC, 1.
- SCHLAYER, HEDINGER et TAKAYASU. — *Arch. f. Klin. Med.*, 1907, XCI, 59.
- SCHLAYER et TAKAYASU. — *Deutsch Arch. f. Klin. Med.*, 1909, XCVIII, 17.
- SIEGEL. — *Über Exp. Neph. Verhandl. Congres. Int. Med.*, 1907, XXIV, 247.
- *Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap.*, 1907, IV, 561.
- SMILLE. — *Arch. Int. Med.*, 1915, XVI, 330.
- SMITH. — *Exper. Chronic Neph. Arch. Int. Med.*, 1911, VIII, 481.
- STRAUB. — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharmak.*, CXXXVIII, 134-135, 1928.
- SUZUKI. — *Morphologie der Nierensekretion*, Iéna, 1912.
- *Exp. Chron. Neph. Verhandl. s. Jap. Path. Gesellsch.*, Tokio, 1918, VIII, 177.
- *Exp. Production of ur. neph. by injecting ur. into Rabbits. Arch. a. d. Ant. Int. d. Kaiser lich. Japan*, 1926, 169.

- SZENDE. — *Bioch. Zeitschr.*, 1924, p. 149, 566.
- TAKAYASU. — *Deutsch Arch. f. Klin. Med.*, 1907, XCII, 127.
- THEOHARI and GIUREA. — *Journ. Phys. Path.*, 1910, XII, 484.
- TOSHI DAKE. — Mitteilungen über Allg. Pathol. und Pathol. Anat., 1926. *Zweiter hand. Sendai-Japan*.
- TRIA. — *Reforma Medica*, 1910, XXVI, 617.
- TRIBE and BARCROFT. — *Journ. physiol.*, 1916, I; *Proc. Phys. Soc.*, p. 10.
- TRIBE, HOPKINS and BARCROFT. — *Journ. Physiol.*, 1916; *Proc. Phys. Soc.*, p. 11 et 12.
- UNDERHILL and GRENNHOUSE. — Changes in Blood Concentration in experimental-Néphritis. *Journ. Urol.*, 1921, VI, 83-89.
- UNDERHILL and KAPSINOW. — *Journ. Urol.*, 1922, VIII, 307.
- VERNE (J.). — Lésions histologiques des centres nerveux supérieurs chez les lapins soumis à l'intoxication chronique par l'urane. *Ann. d'Anat. Pathol.*, t. VIII, 1931, 757.
- WALKER et DAWSON. — *Arch. Int. Med.*, 1913, XII, 171.
- WATANABE, OLIVER and ADDIS. — *Journ. Exp. Med.*, 1918, XXVIII, 359.
- WEBER. — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1906, LIV, 1.
- WHITNEY. — Capillary Permeability in acute Uran. Neph. *J. of Path. and Bact.*, XXXI, 322, 29 juin 1928.
- WIDAL, LEMIERRE, PASTEUR VALLERY-RADOT. — Pathologie des reins. *Nouveau traité de médecine*, XVIII, Paris, Masson, 1929.
-

TABLE DES MATIERES

	Pages
AVANT-PROPOS	XI
INTRODUCTION	1
 PREMIERE PARTIE 	
Les données expérimentales de l'intoxication par le nitrate d'urane.	
CHAPITRE I. — <i>Les méthodes d'intoxication. La résistance acquise vis-à-vis du poison, Comportement des animaux intoxiqués</i>	5
CHAPITRE II. — <i>Anatomie pathologique</i>	14
I. — Le rein	14
1° La néphrite aiguë	14
2° La néphrite chronique	17
3° La réparation cellulaire au niveau du rein	21
II. — Le foie	24
1° Intoxication aiguë	26
2° Intoxication chronique	26
III. — Autres altérations anatomiques	30
Conclusion	32
CHAPITRE III. — <i>Le syndrome urinaire</i>	33
I. — Modification de la diurèse	33
1° La polyurie	34
2° L'oligurie et l'anurie terminales	36
II. — L'action des diurétiques	38
III. — Cytologie des urines	42
IV. — L'albuminurie	42
V. — L'excrétion des corps azotés	45
VI. — La glycosurie uranique	49
VII. — Autres éliminations	53
VIII. — Éliminations provoquées de la P.-S.-P.	54
CHAPITRE IV. — <i>Les modifications du sang</i>	59
I. — Modifications physiques du sang	59
II. — L'anémie	59
III. — Modifications chimiques du sang	61
1° L'urée sanguine et les corps azotés	61
2° Créatinine et créatine	68
3° La glycémie	68

	Pages
4° Le chlore	69
5° Le cholestérol	69
6° Modification des protéines sanguines	71
IV. — L'acidose	72
CHAPITRE V. — <i>Influence du régime sur les constituants urinaires et sanguins. L'insuline dans l'intoxication par le nitrate d'urane</i>	77
I. — Influence du régime au cours de l'intoxication chronique	77
II. — Azotémie par manque de sel	83
III. — Effets du régime lacté sur le lapin soumis à l'intoxication chronique	84
IV. — Influence du régime sur le lapin au cours de l'intoxication aiguë	86
V. — Action de l'insuline	86
CHAPITRE VI. — <i>Les œdèmes au cours de l'intoxication expérimentale par le nitrate d'urane</i>	95
I. — Les travaux de Mauriac et d'Aubel	95
II. — Les travaux de Govaerts	100

DEUXIEME PARTIE

Le nitrate d'urane provoque-t-il une néphrite expérimentale pure ? L'hépatonéphrite uranique.

CHAPITRE I. — <i>Intoxication expérimentale par le nitrate d'urane et néphrite de l'homme</i>	107
I. — Intoxication aiguë	108
II. — Intoxication subaiguë	110
III. — Intoxication chronique	110
CHAPITRE II. — <i>L'intervention du foie</i>	115
I. — Les lésions histologiques	115
II. — Les troubles fonctionnels : troubles du métabolisme des hydrates de carbone	116
III. — Troubles du métabolisme azoté	117
IV. — Le cholestérol	122
V. — Comment expliquer l'atteinte du foie	124
VI. — L'hépatonéphrite uranique	126

TROISIEME PARTIE

Contribution apportée par l'intoxication uranique expérimentale à l'étude de la pathogénie des néphrites.

CHAPITRE I. — <i>Pathogénie des modifications de la diurèse au cours des néphrites</i>	132
I. — La diurèse au cours de la néphrite chez l'homme	132
II. — La pathogénie de la polyurie dans la néphrite expérimentale.	133
III. — Mécanisme de l'oligurie	135
IV. — Les diurétiques	136

	Pages
CHAPITRE II. — <i>Pathogénie de l'albuminurie néphrétique</i>	137
I. — Dans la néphrite uranique on ne peut éliminer le rôle capital du rein dans l'albuminurie	137
II. — La lésion du rein facilite l'albuminurie	139
III. — La lésion du rein est nécessaire pour qu'il y ait albuminurie.	149
IV. — Mécanisme de l'albuminurie	140
V. — Facteurs extraréniaux de l'albuminurie	141
VI. — D'où provient l'albumine urinaire ?	142
CHAPITRE III. — <i>Pathogénie des œdèmes néphrétiques</i>	143
I. — Pathogénie de l'œdème brightique chez l'homme	143
1° L'équilibre osmotique des cristalloïdes	146
2° La rétention chlorurée	147
3° La rétention sodée	148
4° La tension osmotique des protéines	148
5° Autres théories	150
II. — Pathogénie de l'œdème expérimental	151
1° Le rôle du chlorure de sodium	152
2° Le rôle de l'ion Na	152
3° La tension osmotique des protéines	153
4° Autres facteurs	155
III. — Œdème brightique et œdème expérimental	157
IV. — Conclusion	157
CHAPITRE IV. — <i>La valeur diagnostique et pronostique de l'épreuve de la P.-S.-P. dans les néphrites</i>	159
I. — L'épreuve est-elle influencée par des facteur extraréniaux ? ..	159
1° Facteurs circulatoires	159
2° L'influence du foie	160
II. — Y a-t-il concordance entre la P.-S.-P. et l'azotémie ?	163
CHAPITRE V. — <i>Action de l'insuline sur les malades atteints de néphrite chronique</i>	167
CONCLUSIONS	171
BIBLIOGRAPHIE	173

